

5ª EDIÇÃO

ARISTIDES VOLPATO CORDIOLI  
CAROLINA BENEDETTO GALLOIS  
LUCIANO ISOLAN  
ORGANIZADORES



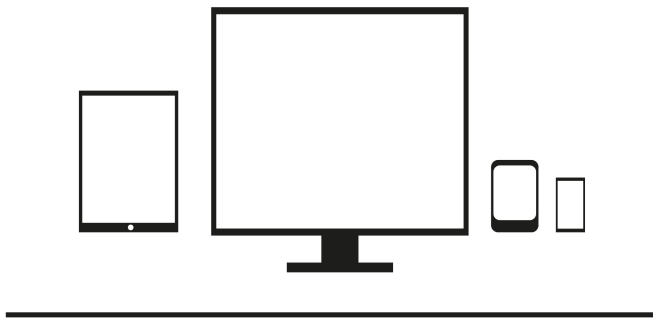
# PSICOFÁRMACOS



CONSULTA RÁPIDA



ATUALIZADO SEGUNDO O DSM-5



# AVISO

Todo esforço foi feito para garantir a qualidade editorial desta obra, agora em versão digital.

Destacamos, contudo, que diferenças na apresentação do conteúdo podem ocorrer em função das características técnicas específicas de cada dispositivo de leitura.

---

## Nota

A medicina é uma ciência em constante evolução. À medida que novas pesquisas e a experiência clínica ampliam o nosso conhecimento, são necessárias modificações no tratamento e na farmacoterapia. Os autores desta obra consultaram as fontes consideradas confiáveis, em um esforço para oferecer informações completas e, geralmente, de acordo com os padrões aceitos à época da publicação. Entretanto, tendo em vista a possibilidade de falha humana ou de alterações nas ciências médicas, os leitores devem confirmar estas informações com outras fontes. Por exemplo, e em particular, os leitores são aconselhados a conferir a bula de qualquer medicamento que pretendam administrar, para se certificar de que a informação contida neste livro está correta e de que não houve alteração na dose recomendada nem nas contraindicações para o seu uso. Essa recomendação é particularmente importante em relação a medicamentos novos ou raramente usados.

5ª EDIÇÃO

ARISTIDES VOLPATO CORDIOLI

CAROLINA BENEDETTO GALLOIS

LUCIANO ISOLAN

ORGANIZADORES



# PSICOFÁRMACOS

CONSULTA RÁPIDA

Versão impressa  
desta obra: 2015



2015



Artmed Editora Ltda., 2015

**Gerente editorial:** *Leticia Bispo de Lima*

**Colaboraram nesta edição:**

**Coordenadora editorial:** *Cláudia Bittencourt*

**Capa e projeto gráfico:** *Tatiana Sperhacke*

**Fotos:** *T@t Studio, Renata Stoduto, Claudia Severino Rosa e Claudio Heldt*

**Preparação de originais:** *Camila Wisnieski Heck e Alessandra Bittencourt Flach*

**Leitura final:** *André Luís Lima, Antonio Augusto da Roza, Camila Wisnieski Heck, Giovana Silva da Roza, Lucas Nunes Medeiros*

**Editoração:** *TIPOS – design editorial e fotografia*

P974 Psicofármacos : consulta rápida [recurso eletrônico] /  
Organizadores, Aristides Volpato Cordioli, Carolina  
Benedetto Gallois, Luciano Isolan. – 5. ed. – Porto Alegre:  
Artmed, 2015.  
e-PUB.

Editado também como livro impresso em 2015.  
ISBN 978-85-8271-240-5

1. Medicamentos – Psiquiatria. 2. Psicofármacos I. Cordioli, Aristides  
Volpato. II. Gallois, Carolina Benedetto. III. Isolan, Luciano.

CDU 615.85

Catálogo na publicação: Poliana Sanchez de Araujo – CRB 10/2094



Reservados todos os direitos de publicação à



# AUTORES

## **ARISTIDES VOLPATO CORDIOLI**

Psiquiatra. Professor aposentado do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Faculdade de Medicina (FAMED) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Mestre e Doutor em Psiquiatria pela UFRGS.

## **CAROLINA BENEDETTO GALLOIS**

Psiquiatra. Especialista em Psicoterapia de Orientação Analítica pelo Centro de Estudos Luís Guedes (CELG)/UFRGS.

## **LUCIANO ISOLAN**

Psiquiatra e psiquiatra da infância e da adolescência. Mestre e Doutor em Psiquiatria pela UFRGS. Membro aspirante da Sociedade Psicanalítica de Porto Alegre (SPPA).

---

## **ALEXANDRE ANNES HENRIQUES**

Psiquiatra contratado do Serviço de Dor e Medicina Paliativa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Coordenador do Programa de Psiquiatria e Dor (PRODOR)/HCPA. Professor convidado do Curso de Especialização em Dor e Medicina Paliativa da FAMED/UFRGS.

## **ANA PAULA MEZACAZA FILIPPON**

Psiquiatra. Mestre em Ciências Médicas pela UFRGS.

## **ANALUIZA CAMOZZATO DE PADUA**

Psiquiatra. Professora adjunta de Psiquiatria da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Mestre e Doutora em Ciências Médicas pela UFRGS.

## **ANNE ORGLER SORDI**

Psiquiatra. Chefe da Unidade de Psiquiatria de Adição do HCPA. Pesquisadora do Centro de Pesquisas em Álcool e Drogas (CPAD)/HCPA. Especialista em Psicoterapia



# PREFÁCIO À QUINTA EDIÇÃO

É com grande satisfação que apresentamos aos nossos leitores a quinta edição de *Psicofármacos: consulta rápida*, dando continuidade a uma carreira de sucesso iniciada há 18 anos.

A presente edição conta com a participação de coorganizadores, Carolina Benedetto Gallois e Luciano Isolan, dois colegas psiquiatras jovens, reconhecidos por sua competência profissional e sua capacidade de trabalho, com os quais pude compartilhar as tarefas de coordenação e de revisão técnica de todos os textos elaborados por mais de 60 autores. Com a sua colaboração, foi possível fazer uma revisão minuciosa e aprofundada e uma atualização de todos os textos, mesmo os mais antigos, da primeira edição de 1997. A estrutura de seções já consagrada em edições anteriores foi mantida, visando o fácil acesso a informações relevantes, em textos concisos, com conteúdos clinicamente relevantes e informação ao mesmo tempo qualificada e cientificamente embasada, já adotando a nomenclatura do DSM-5.

Nesta edição, o leitor encontrará informações sobre medicamentos lançados recentemente e que não constam na edição anterior, de 2011: armodafinil, asenapina, eszopiclona, guanfacina, iloperidona, levomilnaciprano, lodenafila, lurasidona, melatonina, nalmefeno, vilazodona e vortioxetina. Parte do livro extremamente útil na prática clínica, o encarte com as imagens de medicamentos foi amplamente modificado, com o acréscimo de várias novas apresentações.

Com o objetivo de ganhar espaço para a inclusão de novos textos, em especial de novos medicamentos e novas diretrizes, excluímos aqueles medicamentos que há algum tempo não estão mais disponíveis no mercado brasileiro ou deixaram de ser usados em psiquiatria: amineptina, apomorfina, fentolamina, nefazodona, milnaciprano, penfluridol, rimonabanto e verapamil. Uma opção difícil, mas que fomos obrigados a adotar, foi a restrição do número de referências bibliográficas de todas as seções. As mais relevantes, entretanto, foram mantidas.

As diretrizes e os algoritmos foram inteiramente revisados e atualizados. Como novidade da presente edição, o leitor encontrará novas diretrizes para o tratamento de: transtorno de estresse pós-traumático, transtornos por uso de substâncias e transtorno de ansiedade generalizada. Também as seções “Efeitos colaterais e seu manejo”, “Interações medicamentosas” e “Psicofármacos em doenças e problemas físicos” foram inteiramente revisadas e atualizadas. Da mesma forma que nas demais, nessas seções



# ABREVIATURAS

<b>5-HTP</b>	5-hidroxi-L-triptofano
<b>B-hCG</b>	Gonadotrofina coriônica humana subunidade beta
<b>AANG</b>	Aminoácidos neutros grandes
<b>AAS</b>	Ácido acetilsalicílico
<b>ACh</b>	Acetilcolina
<b>ACOs</b>	Anticoncepcionais orais
<b>ACTH</b>	Hormônio adrenocorticotrófico
<b>ADH</b>	Hormônio antidiurético
<b>ADTs</b>	Antidepressivos tricíclicos
<b>AINEs</b>	Anti-inflamatórios não esteroides
<b>AIT</b>	Acidente isquêmico transitório
<b>ALA</b>	Ácido alfa-linoleico
<b>ALT</b>	Alanina transaminase
<b>AMPA</b>	$\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-ácido propiônico
<b>AMPc</b>	Monofosfato de adenosina cíclico
<b>Anvisa</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>AP</b>	Antipsicótico
<b>APA</b>	Antipsicótico atípico
<b>APAP</b>	Aparelho de pressão aérea contínua de ajuste automático
<b>APPGs</b>	Antipsicóticos de primeira geração
<b>APSGs</b>	Antipsicóticos de segunda geração
<b>APT</b>	Antipsicótico típico
<b>AR</b>	Artrite reumatoide
<b>AST</b>	Aspartato transaminase
<b>AUC</b>	Área sob a curva
<b>AV</b>	Atrioventricular
<b>AVC</b>	Acidente vascular cerebral
<b>AVP</b>	Ácido valproico



# SUMÁRIO

Capa

Nota

Folha de Rosto

Créditos

Autores

Prefácio

Abreviaturas

Sumário

## **SEÇÃO 1** **MEDICAMENTOS: INFORMAÇÕES** **BÁSICAS**

Acamprosato

Ácido valproico

Ácidos graxos – ômega-3

Agomelatina

Alopurinol

Alprazolam

Amantadina

Amisulprida  
Amitriptilina  
Aripiprazol  
Armodafinil  
Asenapina  
Atomoxetina  
Avanafila  
Biperideno  
Bromazepam  
Bromocriptina  
Buprenorfina  
Bupropiona  
Buspirona  
Carbamazepina  
Cetamina  
Ciproheptadina  
Citalopram  
Clobazam  
Clomipramina  
Clonazepam  
Clonidina  
Clorazepato  
Clordiazepóxido  
Clorpromazina

Cloxazolam  
Clozapina  
Dapoxetina  
D-Cicloserina  
Desipramina  
Desvenlafaxina  
Diazepam  
Dissulfiram  
Donepezil  
Doxepina  
Droperidol  
Duloxetina  
Escitalopram  
Estazolam  
Eszopiclona  
Fenelzina  
Flufenazina  
Flumazenil  
Flunarizina  
Flunitrazepam  
Fluoxetina  
Flupentixol  
Flurazepam  
Fluvoxamina

Gabapentina  
Galantamina  
Guanfacina  
Haloperidol  
Hidrato de cloral  
Hidroxizina  
Hipérico  
Iloperidona  
Imipramina  
Lamotrigina  
Levetiracetam  
Levomepromazina  
Levomilnaciprano  
Lisdexanfetamina  
Lítio  
Lodenafila  
Lorazepam  
Lurasidona  
Maprotilina  
Melatonina  
Memantina  
Metadona  
Metilfenidato  
Mianserina



Midazolam  
Mirtazapina  
Moclobemida  
Modafinil  
N-Acetilcisteína  
Nalmefeno  
Naltrexona  
Nicotina  
Nitrazepam  
Nortriptilina  
Olanzapina  
Ondansetrona  
Oxazepam  
Oxcarbazepina  
Oxibato de Sódio  
Paliperidona  
Paroxetina  
Periciazina  
Pimozida  
Pindolol  
Pipotiazina  
Pramipexol  
Pregabalina  
Prometazina

Propranolol  
Quetiapina  
Ramelteon  
Reboxetina  
Riluzol  
Risperidona  
Rivastigmina  
Selegilina  
Sertralina  
Sibutramina  
Sildenafil  
Sulpirida  
Suvorexant  
Tadalafila  
Tiagabina  
Tianeptina  
Tioridazina  
Tiotixeno  
Topiramato  
Tranilcipromina  
Trazodona  
Triazolam  
Triexifenidil  
Trifluoperazina

Tri-Iodotironina (T<sub>3</sub>)

Triptofano

Valnoctamida

Vardenafila

Vareniclina

Venlafaxina

Vigabatrina

Vilazodona

Vortioxetina

Zaleplon

Ziprasidona

Zolpidem

Zonisamida

Zopiclona

Zuclopentixol

## SEÇÃO 2

### DIRETRIZES E ALGORITMOS

Transtorno depressivo maior e transtorno depressivo  
persistente (distímia)

Farmacoterapia do transtorno depressivo maior e do transtorno depressivo  
persistente (distímia)

Tratamento da fase aguda

Continuação do tratamento

Fase de manutenção

Tratamento farmacológico da fase aguda: prescrição inicial de um antidepressivo de primeira escolha

Escolha do medicamento

Resposta e tolerância aos antidepressivos em uso anterior

Gravidade dos sintomas

Depressão com sintomas psicóticos

Sintomas associados ao quadro depressivo

Comorbidades psiquiátricas

Transtornos de ansiedade

Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade

Transtornos relacionados a substâncias e transtornos aditivos

Gravidez

Amamentação

Presença de doenças ou problemas físicos

Idade

Uso concomitante de outros medicamentos

Custo

O papel dos benzodiazepínicos

Tratamento farmacológico inicial

Fase de continuação do tratamento

Fase de manutenção

Estratégias para aumentar a resposta

Aumento da dose

Troca de antidepressivo

Potencialização do antidepressivo ou combinações de antidepressivos

Potencialização do antidepressivo

Combinações de antidepressivos

Uso de inibidores da monoaminoxidase

Eletoconvulsoterapia

Quetamina

Algoritmos para o tratamento farmacológico das depressões

Algoritmo para transtorno depressivo maior leve

Algoritmo para transtorno depressivo maior moderado e transtorno depressivo persistente (distímia)

Algoritmo para depressão maior grave sem sintomas psicóticos

Algoritmo para depressão maior grave com sintomas psicóticos

Considerações finais

Referências

**Transtorno bipolar**

Epidemiologia

Fatores de risco

Aspectos diagnósticos

Neuroprogressão e estadiamento

Tratamento farmacológico

Manejo agudo do episódio maníaco

Passo 1: princípios gerais

Passo 2: uso de medicamentos de primeira linha

Passo 3: associação ou troca utilizando outros medicamentos de primeira linha

Passo 4: associação ou troca utilizando medicamentos de segunda ou terceira linha

Passo 5: associação de medicamentos novos ou experimentais

Manejo agudo do episódio hipomaniaco

Manejo agudo do episódio depressivo

Passo 1: princípios gerais

Passo 2: uso de medicamentos de primeira linha

Passo 3: associação ou troca utilizando medicamentos de primeira linha ou

de segunda linha

Passo 4: associação ou troca utilizando medicamentos de terceira linha ou agentes novos

Episódios com características mistas

Tratamento de manutenção

Ciclagem rápida

Intervenções psicossociais

Considerações finais

Referências

## Esquizofrenia

Passos do tratamento farmacológico de episódios agudos

Monoterapia com antipsicóticos (exceto clozapina)

CrITÉRIOS de preferência

Formas de administração

Aumento da dose

Troca de antipsicótico

Tratamento de manutenção

Clozapina

Sintomas negativos

Esquizofrenia ultrarretratária

Eletroconvulsoterapia

Manejo de efeitos colaterais

Considerações finais

Referências

## Transtorno obsessivo-compulsivo

A farmacoterapia do TOC

Algoritmo para o tratamento farmacológico do TOC (Fig. 1)

Monoterapia com clomipramina ou ISRSs

Escolha do medicamento

Início do tratamento  
Aumento da dose  
Preditores de resposta  
Terapia de manutenção e retirada do fármaco  
Aumento da dose  
Troca de isrs por outro ISRS ou pela clomipramina  
Manejo das comorbidades  
Associação de clomipramina com ISRS  
Potencialização com a adição de outras classes de medicamentos  
Antipsicóticos  
Outras estratégias  
Tratamentos com potencial benefício de potencialização  
Neurocirurgia  
Considerações finais  
Referências

## Transtorno de pânico

### Psicofármacos utilizados no transtorno de pânico

Inibidores seletivos da recaptação da serotonina  
Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina  
Antidepressivos tricíclicos  
Benzodiazepínicos  
Inibidores da monoaminoxidase  
Outros fármacos

### Manejo do paciente com transtorno de pânico

Recomendações gerais de manejo  
Manejo farmacológico agudo  
Tratamento de manutenção  
Novas alternativas terapêuticas  
Considerações finais

## Referências

### Transtorno de ansiedade social

Tratamento do transtorno de ansiedade social

Início do tratamento com um ISRS ou venlafaxina

Ausência de resposta ou resposta parcial

Troca de medicação (da mesma classe ou diferente)

Potencialização

Outras estratégias/casos refratários

Antipsicóticos atípicos

Anticonvulsivantes

Tratamento de manutenção

Tratamento combinado

Terapia cognitivo-comportamental no transtorno de ansiedade social

Tratamento do transtorno de ansiedade social na presença de comorbidades

Transtorno de ansiedade social somente de desempenho

Considerações finais

Referências

### Transtorno de ansiedade generalizada

Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada

Psicofármacos utilizados no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada

Primeira linha

Segunda linha

Associação de fármacos

Tratamentos não farmacológicos do transtorno de ansiedade generalizada

Considerações finais

Referências



# Transtorno de estresse agudo e transtorno de estresse pós-traumático

Diagnóstico, quadro clínico e escolha terapêutica

Tratamento do transtorno de estresse agudo

Psicoeducação e mobilização da rede de apoio

Tratamento do TEPT

Tratamento psicoterápico do TEPT

Tratamento farmacológico do TEPT (Fig. 1)

Tratamento dos sintomas relacionados ao sono

Comorbidades e seu impacto no tratamento farmacológico

Tempo de uso dos medicamentos e doses recomendadas

Considerações finais

Referências

## Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade

Psicoestimulantes

Atomoxetina

Antidepressivos

Neurolépticos

Outros fármacos

Diretrizes para o tratamento farmacológico do TDAH em crianças e adolescentes

Tratamento do TDAH sem comorbidades psiquiátricas

Tratamento do TDAH com comorbidades psiquiátricas

Diretrizes para o tratamento farmacológico do TDAH em adultos

Tratamento do TDAH em adultos sem comorbidade psiquiátrica

Tratamento do TDAH em adultos com comorbidades psiquiátricas

TDAH e TDM

TDAH e TB

TDAH, transtornos de ansiedade, TOC e TEPT

TDAH e TUS

TDAH e transtornos de tiques

Tratamento combinado do TDAH

Considerações finais

Referências

## Transtornos por uso de substâncias

### Álcool

Tratamento farmacológico do transtorno por uso de álcool

Abstinência alcoólica

Manejo farmacológico da abstinência (fig. 2)

Complicações clínicas da abstinência e seu manejo farmacológico

Profilaxia da encefalopatia de Wernicke

### Benzodiazepínicos

Tratamento do transtorno por uso de benzodiazepínicos

### Maconha

Manejo da intoxicação

Tratamento farmacológico para dependência de maconha

### Tabagismo

Avaliação para cessação do tabagismo

Aconselhamento

Tratamento farmacológico da dependência de nicotina

Bupropiona

Vareniclina

Terapia de reposição de nicotina

Outras medicações

### Cocaína e crack

Tratamento da abstinência de cocaína e crack

Considerações finais

Referências

# Insônia

Avaliação do insone

Tratamento

Intervenções não farmacológicas

Higiene do sono

Intervenções psicoterápicas

Intervenções farmacológicas

Benzodiazepínicos

Hipnóticos agonistas seletivos GABA A

Agonistas da melatonina

Antidepressivos

Antipsicóticos

Outros

Considerações finais

Referências

## Psicofármacos na gravidez e na lactação

Antidepressivos

Antidepressivos tricíclicos

Inibidores seletivos da recaptação da serotonina

Outros antidepressivos

Em resumo

Estabilizadores do humor

Lítio

Carbamazepina

Ácido valproico/valproato

Lamotrigina, oxcarbazepina, gabapentina e topiramato

Em resumo

Benzodiazepínicos e indutores do sono

Em resumo

Antipsicóticos

Antipsicóticos típicos

Antipsicóticos atípicos

Em resumo

Psicoestimulantes

Em resumo

Considerações finais

Referências

## Psicofármacos na infância e na adolescência

Transtornos depressivos

Antidepressivos e suicidalidade

Transtorno disruptivo da desregulação do humor

Recomendações

Transtorno bipolar

Mania e episódios mistos

Depressão bipolar

Recomendações

Transtornos de ansiedade

Transtorno obsessivo-compulsivo

Transtornos de ansiedade não TOC

Transtorno de pânico

Transtorno de estresse pós-traumático

Recomendações

Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade

Esquizofrenia

Esquizofrenia refratária

Recomendações

Transtorno do espectro autista

Recomendações

Considerações finais

Referências

## Psicofármacos em idosos

Envelhecimento e implicações na farmacodinâmica e na farmacocinética

Comorbidades e polifarmácia

Abordagem psicofarmacológica nos principais transtornos psiquiátricos em idosos

### *Delirium*

Transtorno neurocognitivo maior (demência)

Transtorno neurocognitivo maior (demência) devido à doença de Alzheimer

Transtorno neurocognitivo maior (demência) vascular

Transtorno neurocognitivo maior (demência) devido à doença com corpos de Lewy

Transtorno neurocognitivo maior (demência) devido à doença de Parkinson

Transtorno neurocognitivo maior (demência) devido a degeneração lobar frontotemporal

Transtorno depressivo maior

Transtorno bipolar

Transtorno de ansiedade generalizada

Esquizofrenia

Considerações finais

Referências

Eletroconvulsoterapia e outros métodos de neuromodulação:

## EMTR e ETCC

Eletroconvulsoterapia

Mecanismo de ação

Indicações de ECT

Recomendações pré-ECT

Situações específicas

Uso concomitante de medicamentos

Técnica

Detecção do limiar convulsivo  
Dosagem do estímulo elétrico  
A convulsão  
Número de sessões  
Efeitos adversos  
Efeitos adversos cognitivos  
Tratamento de continuação e manutenção  
Estimulação magnética transcraniana repetitiva  
Indicações de EMTR  
Segurança, tolerabilidade e contraindicações  
Situações especiais  
Estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua  
Mecanismos de ação  
Colocação de eletrodos  
Parâmetros da ETCC  
Efeitos adversos  
Contraindicações  
Indicações clínicas  
Conclusões  
Referências

## **SEÇÃO 3**

### **EFEITOS COLATERAIS E SEU MANEJO**

Abstinência  
Acatisia  
Acidente vascular cerebral  
Acinesia  
Acne

Aftas (lesões orais)  
Agitação  
Agranulocitose  
Agressividade  
Alopecia  
Alterações oculares  
Amenorreia  
Amnésia  
Anemia aplásica  
Anemia hemolítica  
Anemia macrocítica  
Angioedema  
Anorexia  
Anorgasmia  
Ansiedade  
Arritmia e alteração na condução cardíaca  
Artralgia  
Ataxia  
Aumento da libido (do desejo ou interesse sexual)  
Aumento do apetite  
Aumento do volume dos seios e ginecomastia  
Bloqueio da ovulação  
Boca seca (Xerostomia)  
Bocejo

Bócio  
Bradycardia  
Broncoespasmo  
Bruxismo  
Cãibras  
Cálculos renais  
Calorões  
Cáries dentárias  
Catarata  
Cefaleia  
Ciclagem rápida  
Cólica abdominal  
Colite necrosante  
Condução cardíaca e no eletrocardiograma (alteração na)  
Confusão mental  
Congestão nasal  
Constipação intestinal  
Convulsão  
Coriza  
Crises oculogíricas  
Déficit cognitivo  
Déficit da memória  
Delírios paranoides  
***Delirium***



Dependência

Depósitos granulares na córnea

Depressão (transtorno depressivo induzido por substância/medicamento)

Dermatite esfoliativa

Descoloração da pele

Desinibição comportamental

Desrealização

Desregulação da temperatura

Diabetes insípido

Diarreia

Diminuição da libido

Diminuição de peso

Diplopia

Disartria

Discinesia

Discinesia tardia

Disforia

Disfunção do nodo sinusal

Disfunção erétil

Dislipidemia

Dispneia

Distonia

Dor epigástrica

Dor muscular  
Dor na mama  
Dor nos testículos  
Edema  
Edema de laringe  
Ejaculação retardada  
Ejaculação retrógrada  
Eosinofilia  
Eritema multiforme  
Espasmo de laringe  
Excitação  
Extrapiramidalismo  
Extrassístoles  
Fadiga  
Febre  
Fezes amolecidas  
Fibrilação atrial  
Fibrose intersticial difusa  
Fibrose pulmonar  
Fotossensibilidade  
Gagueira  
Galactorreia  
Ganho de peso  
Gastrite

Ginecomastia  
Glaucoma  
Glossite  
Gosto amargo  
Gosto metálico  
Granulocitose  
Hematológicas (alterações)  
Hepáticas (alterações)  
Hepatotoxicidade  
Hipercalcemia  
Hipercinesia  
Hiperglicemia  
Hiperlipidemia  
Hiperparatireoidismo  
Hiperplasia de gengiva  
Hiperprolactinemia  
Hipertensão arterial  
Hipertireoidismo  
Hipertonia  
Hipocalcemia  
Hipoglicemia  
Hiponatremia  
Hiporreflexia  
Hipotensão postural

Hipotireoidismo  
Icterícia  
Íleo paralítico  
Incontinência urinária  
Inquietude  
Insônia  
Insuficiência cardíaca  
Insuficiência renal  
Irregularidades menstruais  
Irritabilidade  
Lentificação do pensamento  
Leucocitose  
Leucopenia  
Logorreia  
Lúpus eritematoso  
Macroglossia  
Mastodinia  
Mialgias  
Midríase  
Miocardiopatia  
Miocardite  
Mioclonia  
Náuseas  
Nefrite intersticial

Neuropatia periférica  
Nistagmo  
Oligúria  
Orgasmo espontâneo  
Osteoporose  
Paladar (alteração do)  
Palpitações  
Pancreatite aguda  
Parestesias  
Parkinsonismo  
Parotidite  
Pênfigo bolhoso  
Pesadelos  
Petéquias  
Polidipsia  
Poliúria  
Priapismo  
Prostatismo  
Prurido  
Pseudolinfomas cutâneos  
Psicose  
Psoríase  
Queda de cabelo  
Rash cutâneo

Redução do limiar convulsivo  
Relaxamento muscular  
Retenção urinária  
Retinopatia pigmentar  
Rigidez muscular  
Rinite  
Ritmo cardíaco (alterações do)  
Sangramento  
Sedação  
Sialorreia  
Sinal da roda denteada  
Síndrome da secreção inapropriada do ADH  
Síndrome de retirada ou de descontinuação  
Síndrome de Stevens-Johnson  
Síndrome do coelho  
Síndrome dos ovários policísticos  
Síndrome extrapiramidal  
Síndrome nefrótica  
Síndrome neuroléptica maligna  
Síndrome noradrenérgica precoce  
Síndrome obsessivo-compulsiva  
Síndrome serotoninérgica  
Sintomas do trato urinário inferior (LUTS/prostatismo)  
Soluções

Sonambulismo  
Sonhos bizarros  
Sono agitado  
Sudorese  
Taquicardia  
Tempo de coagulação (alteração do)  
Tiques  
Tireoide (alterações na)  
Tonturas  
Torcicolo  
Tosse  
Tremores  
Trombocitopenia  
Unhas (alteração das)  
Urticária  
Vertigens  
Virada maníaca  
Visão borrada  
Vômitos  
Xeroftalmia  
Zumbido (ou Tinnitus)  
Referências

## **SEÇÃO 4**

# INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Acamprosato  
Ácido valproico  
Ácidos graxos ômega-3  
Agomelatina  
Alopurinol  
Amantadina  
Amisulprida  
Antidepressivos tricíclicos  
Aripiprazol  
Armodafinila  
Asenapina  
Atomoxetina  
Benzodiazepínicos  
Biperideno  
Buprenorfina  
Bupropiona  
Buspirona  
Carbamazepina  
Cetamina  
Citalopram  
Clonidina  
Clorpromazina



Clozapina  
D-Cicloserina  
Desvenlafaxina  
Dissulfiram  
Donepezil  
Duloxetina  
Eletroconvulsoterapia  
Escitalopram  
Fenelzina  
Flufenazina  
Flunarizina  
Fluoxetina  
Flupentixol  
Fluvoxamina  
Gabapentina  
Galantamina  
Guanfacina  
Haloperidol  
Hidrato de cloral  
Hidroxizina  
Lamotrigina  
Levomepromazina  
Levomilnaciprano  
Lisdexanfetamina

Lítio  
Lodenafila  
Memantina  
Metadona  
Metilfenidato  
Mianserina  
Mirtazapina  
Moclobemida  
Modafinila  
Nalmefeno  
Naltrexona  
Nicotina  
Olanzapina  
Ondansetrona  
Oxcarbazepina  
Oxibato de Sódio  
Paliperidona  
Paroxetina  
Pimozida  
Pramipexol  
Pregabalina  
Prometazina  
Quetiapina  
Ramelteon

Riluzol  
Risperidona  
Rivastigmina  
Selegilina  
Sertralina  
Sibutramina  
Sildenafil  
Suvorexant  
Tadalafila  
Tiagabina  
Tianeptina  
Tioridazina  
Tiotixeno  
Topiramato  
Tranilcipromina  
Trazodona  
Trifluoperazina  
Tri-Iodotironina  
Triptofano  
Valnoctamida  
Vardenafila  
Vareniclina  
Venlafaxina  
Vigabatrina

Vilazodona

Vortioxetina

Zaleplona

Ziprasidona

Zolpidem

Zonisamida

Zopiclona

*Sites* e Aplicativos

## SEÇÃO 5

# PSICOFÁRMACOS EM DOENÇAS E PROBLEMAS FÍSICOS

Acidente vascular cerebral

Andropausa

Anemia

Apneia obstrutiva do sono

Arritmias

Artrites

Asma

Bexiga neurogênica

Câncer

Cefaleias

Climatério

Colo irritável (síndrome do)

Constipação intestinal

Cuidados paliativos

Dermatite esfoliativa

Dermatite seborreica

Diabetes insípido

Diabetes melito

Diminuição da libido

Disfunção erétil

Doença de Huntington

Doença inflamatória intestinal (retocolite ulcerativa idiopática  
e doença de Crohn)

Doença pulmonar obstrutiva crônica

Dor

Ejaculação retrógrada

Encefalites

Enxaqueca

Epilepsia

Esclerose múltipla

Feocromocitoma

Fibromialgia

Galactorreia

Gastrite

Glaucoma

Glomerulopatia

Hepatite C e uso de Interferon  
Hepatopatias  
Hiperprolactinemia  
Hipertensão arterial sistêmica  
Hipertireoidismo (Tireotoxicose)  
Hipotireoidismo  
Infarto agudo do miocárdio  
Insuficiência cardíaca congestiva  
Insuficiência renal  
Insuficiência respiratória  
Leucemias  
Leucocitose  
Leucopenia  
Linfomas  
Lúpus eritematoso sistêmico  
Meningite  
Migrânea  
Nefrolitíase  
Neoplasia  
Neuropatias  
Nevralgia do trigêmeo  
Obesidade  
Parkinson (doença de)  
Prolactinoma

Psoríase

Retocolite ulcerativa

Síndrome da fadiga crônica

Síndrome da imunodeficiência adquirida

Síndrome das pernas inquietas

Síndrome de cushing

Síndrome dos ovários policísticos

Tensão pré-menstrual/transtorno disfórico pré-menstrual

Transplantes

Trombocitopenia

Tuberculose

Tumor de hipófise

Tumores do sistema nervoso central

Úlcera péptica

Referências

Conheça também

Grupo A

SEÇÃO

1



# **MEDICAMENTOS: INFORMAÇÕES BÁSICAS**

**ALEXANDRE ANNES HENRIQUES**

**ANA PAULA MEZACAZA FILIPPON**

**ANALUIZA CAMOZZATO DE PADUA**

**BETINA CHMELNITSKY KRUTER**

**BETINA SUÑÉ MATTEVI**

**CAROLINA BENEDETTO GALLOIS**

**CRISTIANO TSCHIEDEL BELEM DA SILVA**

**CRISTINA FERREIRA PESSÔA**

**DÉBORA VIGEVANI SCHAF**

**EDUARDO SCHNEIDER VITOLA**

**EDUARDO TRACHTENBERG**

**ELLEN ALVES DE ALMEIDA**

**EUGENIO HORACIO GREVET**

**FABIANO ALVES GOMES**

**FELIPE ALMEIDA PICON**

**FERNANDA L. C. BAEZA**

**GABRIELA LOTIN NUERNBERG**

**HENRIQUE TSCHOEPKE LUDWIG**

**IVES CAVALCANTE PASSOS**



# ACAMPROSATO

## CAMPRAL (LAB. MERCK)

► Caixas com 84 comprimidos de 333 mg.

Esse medicamento não é comercializado no Brasil desde 2007.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O acamprosato (acetil-homotaurinato de cálcio) é um derivado sintético com estrutura análoga ao GABA, portanto, um agonista gabaérgico que demonstrou diminuir o risco de recaída em alcoolistas graves.<sup>1</sup> Foi aprovado pela FDA em 2004 para o tratamento da dependência de álcool, embora já fosse utilizado na França para tal indicação desde 1989.<sup>1</sup> É pouco absorvido no TGI (menos de 10% do medicamento), e a administração conjunta a alimentos diminui sua absorção. A meia-vida do acamprosato é de 1 a 3 horas. O estado de equilíbrio plasmático é alcançado entre 5 e 7 dias de uso contínuo. Esse é o tempo necessário para atingir níveis terapêuticos, o que equivale a uma concentração plasmática de 370 a 650 µg/L. Esse fármaco não se liga às proteínas plasmáticas. Sua excreção é predominantemente renal (90%), sendo, portanto, contraindicado para pacientes com IR.<sup>2</sup>

O acamprosato é um fármaco utilizado no tratamento da dependência de álcool e na prevenção de recaídas. Em 2004, Mann, Leher e Morgan<sup>3</sup> publicaram o resultado de uma metanálise que envolveu mais de 4 mil pacientes oriundos de 17 ECRs e controlados com placebo. Nesse estudo, as taxas de abstinência de álcool aos 6 meses de acompanhamento foram significativamente maiores em indivíduos sob uso de acamprosato em comparação ao placebo.<sup>3</sup> Bouza e colaboradores,<sup>4</sup> também em 2004, publicaram outra metanálise que envolveu ensaios clínicos com acamprosato, com

resultados positivos para o tratamento do alcoolismo. Uma metanálise recente, que avaliou 64 ensaios clínicos realizados entre 1970 e 2009, demonstrou que esse fármaco foi mais eficaz do que a naltrexona na manutenção da abstinência, após o período de desintoxicação, em pacientes com dependência de álcool.<sup>5</sup>

É preciso ressaltar que o acamprosato não deve ser utilizado para tratar sintomas relacionados à abstinência alcoólica. Os pacientes devem demonstrar um compromisso de se manter em abstinência, e o uso do fármaco deve fazer parte de um programa mais amplo de tratamento, envolvendo aconselhamento psicológico e participação em grupos de apoio. A administração do acamprosato pode começar logo após a desintoxicação de álcool, pois os níveis terapêuticos são atingidos em torno de 7 dias após o início de seu uso. A dose utilizada para o tratamento varia de 4 a 6 cp ao dia. Sugere-se que sejam administradas da seguinte forma: 4 cp ao dia (2 cp pela manhã, 1 cp à tarde e outro à noite) em pacientes com peso inferior a 60 kg ou 6 cp ao dia (2 cp pela manhã, 2 cp à tarde e 2 cp à noite) em pacientes a partir de 60 kg. O acamprosato não deve ser administrado com as refeições, pois isso prejudica sua absorção no TGI.<sup>2</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O acamprosato aumenta a neurotransmissão gabaérgica e diminui a ação excitatória glutamatérgica no SNC, via modulação de receptores NMDA.<sup>1,2</sup> Esse fármaco, portanto, ao diminuir a atividade excitatória glutamatérgica no SNC, que ocorreria em alcoolistas em abstinência, reduz tanto a toxicidade induzida pelo glutamato como os efeitos desagradáveis da abstinência de álcool.<sup>6</sup> O acamprosato parece ter, ainda, ação serotoninérgica e  $\beta$ -adrenérgica. Entretanto, o mecanismo neuroquímico pelo qual ele apresenta atividade *anticraving* ainda não está completamente esclarecido.<sup>6</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* diarreia e prurido.

*Menos comuns:* astenia, cefaleia, dores abdominais, eritema maculopapular, náuseas, parestesias e vômitos.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ dependência de álcool.<sup>7,8,9</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ transtorno do jogo;
- ▶ zumbido.<sup>10</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ IR;
- ▶ insuficiência hepática grave;
- ▶ hipersensibilidade ao medicamento.



## INTOXICAÇÃO

Em casos de superdosagem, o sintoma mais comum é a diarreia, e o manejo indicado é a lavagem gástrica. Se houver sinais e sintomas de hipercalcemia, deve-se:

- ▶ administrar, por via IV, solução fisiológica a 0,9%;
- ▶ aumentar a diurese com furosemida ou ácido etacrínico para acelerar a eliminação do cálcio;
- ▶ monitorar a função cardíaca com ECG;
- ▶ utilizar  $\beta$ -bloqueadores se houver arritmias e, em casos mais graves, realizar hemodiálise.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

O acamprosato está contraindicado tanto na gravidez quanto na lactação. É eliminado no leite de animais de laboratório. Categoria C da FDA.

## **CRIANÇAS**

Não está liberado para uso em crianças. Em um ECR em adolescentes com dependência de álcool, o acamprosato mostrou-se eficaz e bem tolerado.<sup>9</sup>

## IDOSOS

Em idosos, é contraindicado devido à falta de dados clínicos de uso nessa faixa etária.



## LABORATÓRIO

O acamprosato não deve ser utilizado em pacientes que apresentem creatinina sérica superior a 120  $\mu\text{mol/L}$  (IR). Não existem dados de interferência no resultado de exames laboratoriais ou alteração das funções hepática ou renal com o uso do acamprosato.



## PRECAUÇÕES

1. Os alimentos podem retardar a absorção do acamprosato; portanto, ele não deve ser ingerido com as refeições.
2. O acamprosato não deve ser utilizado no tratamento dos sintomas de abstinência de álcool.

## REFERÊNCIAS

1. Myrick H, Wright T. Clinical management of alcohol abuse and dependence. In: Galanter M, Kleber HD, editors. Textbook of substance abuse treatment. 4th ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2008. p.129-42.
2. Saivin S, Hulot T, Chabac S, Potgieter A, Durbin P, Houin G. Clinical pharmacokinetics of acamprosate. Clin Pharmacokinet. 1998;35(5):331-45. PMID [9839087]
3. Mann K, Leher P, Morgan MY. The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individual: results of a meta-analysis. Alcohol Clin Exp Res. 2004;28(1):51-63. PMID [14745302]
4. Bouza C, Angeles M, Muñoz A, Amate JM. Efficacy and safety of naltrexone and



acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Addiction*. 2004;99(7):811-28. PMID [15200577]

5. Maisel NC, Blodgett JC, Wilbourne PL, Humphreys K, Finney JW. Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful? *Addiction*. 2013;108(2):275-93. PMID [23075288]

6. Baltieri DA, Andrade AG. Efficacy of acamprosate in the treatment of alcohol-dependent outpatients. *Rev Bras Psiquiatr*. 2003;25(3):156-9. PMID [12975689]

7. Chick J, Howlett H, Morgan MY, Ritson B. United Kingdom Multicentre Acamprosate Study (UKMAS): a 6-month prospective study of acamprosate *versus* placebo in preventing relapsed after withdrawal from alcohol. *Alcohol Alcohol*. 2000;35(2):176-87. PMID [10787394]

8. Mason BJ. Acamprosate and naltrexone treatment for alcohol dependence: an evidence-based risk-benefits assessment. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003;13(6):469-75. PMID [14636963]

9. Niederhofer H, Staffen W. Acamprosate and its efficacy in treating alcohol dependents adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2003;12(3):144-8.

10. Azevedo AA, Figueredo RR. Tinnitus treatment with acamprosate: double-blind study. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2005;71(5):618-23. PMID [16612523]



**ÁCIDO VALPROICO**



**DEPAKENE**  
250 mg



**DEPAKENE**  
300 mg



**DEPAKENE**  
500 mg



**DEPAKOTE**  
125 mg



**DEPAKOTE**  
250 mg



**DEPAKOTE**  
500 mg



**DEPAKOTE ER**  
500 mg



**TORVAL CR**  
300 mg



**ZYVALPREX**  
250 mg



**GENÉRICO**  
500 mg  
(ZYDUS)

## **ÁCIDO VALPROICO (LAB. BIOLAB)**

- ▶ Caixas com 25 cápsulas de 250 mg de AVP.

## **DEPACON (LAB. ABBOTT)**

- ▶ Caixas com 10 frascos-ampola de 5 mL com 100 mg/mL de solução injetável de valproato de sódio.

## **DEPAKENE (LAB. ABBOTT)**

- ▶ Caixas com 25 cápsulas de 250 mg de AVP;
- ▶ caixas com 25 comprimidos revestidos de 300 mg de liberação entérica de AVP;
- ▶ caixas com 50 comprimidos revestidos de 500 mg de liberação entérica de AVP;
- ▶ frascos com 100 mL de xarope de 50 mg/mL de valproato de sódio.

## **DEPAKOTE (LAB. ABBOTT)**

- ▶ Caixas com 20 ou 30 comprimidos revestidos de 250 ou 500 mg de divalproato de sódio.

## **DEPAKOTE SPRINKLE (LAB. ABBOTT)**

- ▶ Caixas com 10, 30 ou 60 cápsulas-gel de 125 mg de divalproato de sódio.



## **DEPAKOTE ER (LAB. ABBOTT)**

- ▶ Caixas com 6 ou 30 comprimidos revestidos de 500 mg de liberação prolongada de divalproato de sódio;
- ▶ caixas com 6, 20 ou 30 comprimidos revestidos de 500 mg de liberação prolongada de divalproato de sódio.

## **DIVALPROATO DE SÓDIO (LAB. ZYDUS)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos revestidos de 250 e 500 mg de divalproato de sódio.

## **EPILENIL (LAB. BIOLAB SANUS)**

- ▶ Caixas com 25 cápsulas de 250 mg de AVP;
- ▶ caixas com 50 comprimidos revestidos de 500 mg de AVP.

## **TORVAL CR (LAB. TORRENT)**

- ▶ Caixas com 30 comprimidos revestidos de 300 ou 500 mg.

## **VALPAKINE (LAB. SANOFI-AVENTIS)**

- ▶ Caixas com 40 comprimidos revestidos de 200 ou 500 mg de liberação entérica de AVP;
- ▶ frascos com 40 mL de solução para uso oral de 200 mg/mL de valproato de sódio.

## **VALPRENE (LAB. TEUTO)**

- ▶ Frascos com 100 mL de xarope de 50 mg/mL de valproato de sódio.

## **VALPROATO DE SÓDIO (LAB. BIOLAB, GERMED, EMS)**

- ▶ Frascos com 100 mL de xarope de 50 mg/mL de valproato de sódio;

## **ZYVALPREX (LAB. ZYDUS)**

► Caixas com 20 comprimidos revestidos de 250 ou 500 mg de divalproato de sódio.



### **FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR**

O AVP e seus derivados, divalproato de sódio, divalproato de sódio de liberação prolongada e valproato de sódio, representam uma das primeiras gerações de anticonvulsivantes estabilizadores do humor. Após a ingestão, o AVP/valproato de sódio é rapidamente absorvido e atinge o pico de concentração sérica entre 1 e 4 horas, dependendo do modo como foi ingerido (com alimentos, a absorção pode ser retardada). Liga-se intensamente às proteínas plasmáticas (90%), em especial à albumina, mas é sua fração livre que atravessa a barreira hematoencefálica. Mulheres e idosos tendem a apresentar níveis de valproato livre um pouco aumentados, até 15% maiores. Por conseguinte, para esses grupos de pacientes, frequentemente são indicadas doses um pouco menores. A biodisponibilidade da formulação de liberação direta aproxima-se de 100%; já a da formulação de liberação prolongada é de cerca de 80%. A maior parte do valproato é metabolizada no fígado, gerando alguns metabólitos ativos. Ele é excretado inalterado nas fezes e na urina em uma concentração abaixo de 3%. Sua meia-vida é de 8 a 17 horas, sofrendo redução se o paciente ingerir outras substâncias que aumentem a atividade das enzimas hepáticas (p. ex., carbamazepina).

A eficácia do valproato está bem estabelecida no tratamento de episódios de mania aguda.<sup>1,2</sup> Outras indicações psiquiátricas do AVP são na prevenção de recaídas de episódios maníacos/depressivos,<sup>3</sup> no tratamento de pacientes com episódios depressivos, com episódios mistos e com ciclagem rápida do TB. Também é utilizado em combinação com os demais estabilizadores na mania não responsiva à monoterapia.

Antes do início do tratamento, deve-se solicitar hemograma com contagem de plaquetas, testes hepáticos (albumina, tempo de protrombina, TGO/AST, TGP/ALT, gama-GT, fosfatase alcalina, bilirrubinas totais e frações) e de gravidez ( $\beta$ -hCG) em todas as mulheres em idade fértil. É necessário assegurar que a mulher esteja usando um método anticoncepcional adequado durante todo o período de tratamento com valproato, em razão de seu risco de teratogenicidade. Recomendam-se provas de função hepática, hemograma e contagem de plaquetas em 1 mês após início do



tratamento e, a seguir, a cada 6 a 24 meses, se não for observada nenhuma anormalidade.

A administração deve ser iniciada lentamente para minimizar os efeitos colaterais. Pode-se iniciar com 250 mg 1 vez ao dia, de preferência com uma refeição. A dose deve ser aumentada gradualmente até o total de 750 mg ao dia, dividida em 3 tomadas diárias. Aumenta-se 250 mg a cada 2 dias desde que os efeitos colaterais, tais como náuseas, vômitos e sedação, permitam. Teoricamente, a dose máxima é de 1.800 mg/dia; no entanto, alguns pacientes podem necessitar de até 3 g/dia para atingir níveis terapêuticos. Portanto, a dose máxima depende da tolerância do paciente a quantidades maiores da substância e de sua resposta clínica. No entanto, não se deve ultrapassar o limite de 60 mg/kg de peso. Para pacientes que não toleram grandes quantidades desse medicamento, a medida inicial mais adequada é reduzir a dose, se possível, ou trocar a forma de AVP para valproato de sódio ou divalproato de sódio. Quando utilizada a formulação de liberação prolongada, a dose inicial pode ser maior (500 mg/dia), administrada 1 vez ao dia. Os efeitos antimaníacos ocorrem de 1 a 4 dias após o alcance dos níveis séricos terapêuticos. Costuma-se observar melhoras relevantes geralmente em torno de 21 dias após o início do tratamento. A manutenção deve ser feita com doses idênticas às usadas no episódio maníaco agudo, e, dessa forma, os mesmos níveis séricos devem ser assegurados. Ao suspender o tratamento, a retirada deve ser gradual, quando possível, ao longo de 30 dias, para evitar sintomas de retirada ou o surgimento de um quadro epiléptico que estava sendo controlado pelo valproato.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

As ações anticonvulsivantes e estabilizadoras do humor do valproato ainda não foram especificamente identificadas e talvez não sejam as mesmas. Os efeitos anticonvulsivantes apresentam início rápido de ação, enquanto os efeitos antimaníacos são mais lentos e parecem requerer uma administração prolongada. Existem várias hipóteses sobre seu mecanismo de ação, como aumento da síntese e redução da degradação do GABA, resultando em aumento da resposta gabaérgica; o fármaco atuaria, ainda, na membrana celular modulando a condutância de canais de sódio voltagem-dependentes, em neuropeptídeos extra-hipotalâmicos, em sistemas de segundo mensageiro e de neuroproteção.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* dispepsia, diarreia, tremor, sedação, elevação benigna de transaminases, leucopenia, trombocitopenia, perda de cabelo, ganho de peso. A maioria desses efeitos adversos é dose-dependente.

*Menos comuns:* agranulocitose, alopecia, alteração do tempo de coagulação, alteração da função hepática, alucinações, anemia aplásica, ataxia, cefaleia, colecistite, depressão da medula óssea, diplopia, disartria, dislipidemia, dor epigástrica, edema, gastrite, hepatotoxicidade (em geral em crianças menores de 2 anos, em indivíduos sob uso de vários medicamentos e em pessoas com retardo mental), hiperamonemia (mais comumente associada à combinação com carbamazepina), icterícia, insuficiência hepática, pancreatite hemorrágica, petéquias, prurido, *rash* cutâneo, síndrome do ovário policístico, tontura, trombocitopenia, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- episódio de mania aguda.<sup>1,2</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- profilaxia de episódios depressivos/maníacos;<sup>3</sup>
- episódio depressivo do TB;<sup>4</sup>
- episódio misto;<sup>5</sup>
- episódios de TB e comorbidade com transtorno de abuso de substâncias;<sup>6</sup>
- TB na infância e na adolescência;<sup>7</sup>
- mania associada à condição médica geral;<sup>8</sup>
- cicladores rápidos;<sup>9,10</sup>
- ciclotimia;<sup>9</sup>

- ▶ TB em comorbidade com TP;<sup>11</sup>
- ▶ transtorno da conduta;
- ▶ transtorno da personalidade *borderline*;
- ▶ irritabilidade em crianças e adolescentes com TEA;
- ▶ agressividade em crianças e adolescentes com TDAH refratário à monoterapia com estimulante;
- ▶ agitação em pacientes com transtornos neurocognitivos (baixas doses).



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTAS**

- ▶ Insuficiência hepática grave;
- ▶ hipersensibilidade ao fármaco;
- ▶ doenças do ciclo da ureia;
- ▶ gravidez (é teratogênico).

## RELATIVAS

► Hepatopatia leve.



## INTOXICAÇÃO

A intoxicação pelo AVP/valproato caracteriza-se por sedação aumentada, confusão, hiper-reflexia, convulsões, depressão respiratória, coma e morte. Disfunção do SNC é a manifestação mais comum de toxicidade, variando em gravidade, de sonolência a coma ou edema cerebral fatal. A maioria dos pacientes apresenta letargia de leve a moderada e recupera-se bem. Outros achados clínicos após *overdoses* incluem depressão respiratória, náusea, vômitos, diarreia, hipotermia, hipotensão, taquicardia, miose, agitação, tremor, mioclono, hepatotoxicidade leve, hiperamonemia, acidose metabólica com ânion gap aumentado, hiperosmolaridade, hipernatremia e hipocalcemia. A letalidade por valproato é baixa (1 em 49 mil). É mais comum em crianças com idade inferior a 2 anos. O risco mais grave é a hepatotoxicidade, que, embora rara, pode ocasionar coma e óbito.

## MANEJO

Caso a ingestão tenha sido recente, pode ser feita lavagem gástrica. Uma dose única de carvão ativado é suficiente para a maioria dos pacientes com *overdose* por valproato. Várias administrações são recomendadas para indivíduos que ingeriram formulações de liberação prolongada e em pacientes cujos níveis séricos da substância continuam aumentando. O carvão ativado não deve ser administrado em pacientes sedados e que não estejam com suas vias aéreas protegidas.

O mais importante é adotar medidas de suporte cardiocirculatórias e ventilatórias. Pacientes com rebaixamento do sensório podem requerer intubação para proteção das vias aéreas.

A naloxona, um fármaco utilizado para reverter estados de coma e depressão respiratória em intoxicações por opiáceos, pode ser utilizada nas doses de 0,8 a 2 mg. Entretanto, deve ser utilizada com cuidado, pois sua administração pode reverter os efeitos anticonvulsivantes do AVP. Convulsões devem ser tratadas com BZDs.

A administração de L-carnitina (50 mg/kg/dia) pode ser recomendada para pacientes com hiperamonemia, letargia, coma e disfunção hepática.

Hemodiálise e hemoperfusão estão indicadas quando houve ingestão de grandes quantidades do medicamento, provocando intoxicação grave que não está sendo manejada adequadamente por meio de medidas de suporte, e a fração da substância não ligada às proteínas plasmáticas é elevada.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## GRAVIDEZ

O valproato é teratogênico em humanos, aumentando o risco de malformações especialmente quando usado durante o primeiro trimestre de gestação. O risco também está relacionado à dose de AVP utilizada (aumenta com doses superiores a 1.000 mg/dia e com concentrações séricas acima de 70 mg/mL). Seu uso na gestação está relacionado a defeitos em ossos, membros, pele, cabeça, pescoço e músculos do bebê. A incidência de anomalias no tubo neural em bebês de mães que tomaram AVP no primeiro trimestre é maior. Foi estimado um risco de 1 a 5% para a ocorrência de espinha bífida e de meningocele lombar, o que representa um risco de 1 em 20 para defeitos de fechamento do tubo neural para bebês com exposição intrauterina, comparado a 1 em 1.500 para aqueles não expostos. O risco de defeitos do tubo neural pode ser reduzido com suplementos diários de ácido fólico. Todas as mulheres com potencial para engravidar que usam esse medicamento deveriam receber suplementos de ácido fólico. Outras malformações relatadas são fendas labiopalatinas e hipospádia.<sup>12</sup> Também foi observada a síndrome do valproato fetal, que inclui anomalias craniofaciais, esqueléticas e do trato respiratório, atraso neurodesenvolvimental, meningocele, sofrimento perinatal e comportamento neonatal atípico. Por esses motivos, seu uso está contraindicado na gestação. Categoria D da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Essa substância é excretada em baixa concentração no leite materno, de 1 a 10% dos níveis séricos, e não parece ser nociva ao bebê. A Academia Americana de Pediatria considera o valproato compatível com a amamentação.



## **CRIANÇAS**

Sua hepatotoxicidade é aumentada principalmente em crianças com menos de 2 anos e que estejam utilizando outros anticonvulsivantes (não há indicação psiquiátrica razoável para usar valproato antes dos 2 anos de idade). Existem também evidências de hiperexcitabilidade e disfunção neurológica no desenvolvimento neuropsicomotor associadas ao uso de valproato. A administração de formulações de liberação prolongada é contraindicada em crianças com menos de 10 anos.

A dose inicial habitual recomendada para o tratamento de convulsões em crianças é de 10 a 15 mg/kg/dia dividida em 2 ou 3 tomadas; deve-se ir aumentando em 5 a 10 mg/kg/dia a intervalos semanais, até que níveis terapêuticos sejam atingidos, com doses de manutenção entre 30 e 60 mg/kg/dia fracionadas em 2 ou 3 administrações.

## IDOSOS

Em idosos, conforme as doses são elevadas, a fração de valproato não ligado a proteínas aumenta, e o *clearance* diminui, intensificando as concentrações plasmáticas. Os efeitos colaterais devem ser monitorados de forma minuciosa, e as dosagens séricas do fármaco devem ser realizadas com frequência.



## LABORATÓRIO

O valproato raramente interfere em exames de laboratório. Pode, entretanto, provocar aumento dos ácidos graxos livres no soro e produzir resultados falso-positivos para cetonas urinárias e em testes de função tireoidiana. Antes de iniciar o medicamento, devem ser solicitados hemograma com contagem de plaquetas (risco de trombocitopenia), exame de gravidez ( $\beta$ -hCG) em todas as mulheres em idade fértil (risco de teratogenicidade) e testes hepáticos (risco de hepatotoxicidade), os quais devem ser repetidos periodicamente durante o tratamento. Entretanto, testes laboratoriais não predizem necessariamente hepatotoxicidade grave ou pancreatite. Portanto, um acompanhamento clínico cuidadoso é fundamental. Em 44% dos pacientes, há aumento no nível das transaminases hepáticas (o que não significa hepatotoxicidade), o qual regride espontaneamente na maioria dos casos. Antes de um procedimento cirúrgico, o tempo de protrombina e a contagem de plaquetas devem ser avaliados.

Os níveis séricos devem ser medidos 12 horas após a última dose, depois de o paciente estar usando o medicamento por, no mínimo, 5 dias. Níveis séricos iguais ou superiores ao intervalo de 45 a 50  $\mu\text{g/mL}$  estão associados à eficácia no tratamento de mania aguda. Níveis séricos acima de 125  $\mu\text{g/mL}$  estão relacionados a uma quantidade maior de efeitos colaterais (p. ex., náuseas). Portanto, os níveis séricos para o tratamento de quadros maníacos agudos devem se situar entre 45 e 125  $\mu\text{g/mL}$ . Todavia, um estudo mais recente demonstrou que, quando o valproato é usado em monoterapia para mania aguda, os níveis séricos devem permanecer entre 85 e 125  $\mu\text{g/mL}$  para a obtenção de eficácia terapêutica.<sup>1</sup> Para quadros de hipomania e patologias do espectro bipolar (p. ex., transtornos do humor com alguns componentes de irritabilidade, hiperatividade, labilidade do humor, impulsividade, grandiosidade, mas que não preenchem os critérios do DSM-5 para episódio maníaco ou hipomaníaco), os níveis séricos adequados não estão bem estabelecidos, assim como não estão para a terapia de

manutenção de transtornos bipolar tipo I e II. Em um único estudo de manutenção feito com valproato,<sup>3</sup> os níveis séricos sugeridos são menores ( $85 \pm 30 \mu\text{g/mL}$ ) que os necessários para episódios de mania aguda. Da mesma forma, parece que, na ciclotimia, os pacientes responderiam também a níveis séricos menores do que os da mania aguda.<sup>9</sup> Cabe ressaltar o fato de que as formas de liberação lenta de divalproato necessitam de um aumento de aproximadamente 20% em sua dosagem, uma vez que apresentam níveis séricos inferiores àqueles de formas tradicionais. Existem estudos acerca do uso de doses maiores de valproato na mania aguda para obter início de resposta rápido (“doses de ataque”) em até 2 dias (uso de 20 a 30 mg/kg de peso). Esses níveis altos parecem ser tão eficazes quanto o uso de haloperidol em condições agudas, sendo mais bem tolerados do que esse AP.



## PRECAUÇÕES

1. Aumentos leves nas transaminases: não há necessidade de suspender o AVP.
2. Aumentos consideráveis nas transaminases (3 vezes os valores iniciais): suspender temporariamente. Se houver normalização e o paciente responder ao tratamento, fazer nova tentativa.
3. Lembrar que os efeitos colaterais mais comuns (gastrointestinais) desaparecem depois das primeiras semanas de uso.
4. Suspender o fármaco caso haja suspeita de gravidez ou desejo de engravidar.
5. Doses altas podem ser letais: tomar cuidado em caso de paciente suicida.
6. Evitar o uso de álcool: há potencialização do efeito depressor do SNC.
7. Orientar o paciente quanto aos riscos de hepatotoxicidade, mantendo-se alerta aos possíveis sintomas de colúria, fadiga, anorexia, náuseas, vômitos e icterícia.
8. Instruir o paciente quanto aos riscos de pancreatite, mantendo-se alerta aos possíveis sintomas de dor abdominal, náuseas, vômitos e diminuição do apetite.
9. Explicar ao paciente que hepatotoxicidade e pancreatite podem ocorrer a qualquer tempo durante o tratamento. Assim, ele deve procurar imediatamente um serviço de atendimento médico na suspeita de qualquer uma dessas situações, além de suspender o medicamento.

10. Verificar plaquetas e provas de coagulação antes de procedimentos cirúrgicos.
11. Administrar com a alimentação e utilizar preparações de liberação entérica (valproato ou divalproato de sódio) para diminuir os efeitos colaterais (náuseas, irritação gástrica).
12. Realizar periodicamente os exames laboratoriais recomendados (hemograma, plaquetas, provas de função hepática) nos 6 primeiros meses, sobretudo em pacientes com algum comprometimento hepático. Após esse período, realizar exames ao menos 1 vez por semestre. Ao menos 1 vez por ano, realizar exame de colesterol e triglicerídeos.
13. Mulheres sob uso de valproato apresentam maior risco de desenvolver síndrome do ovário policístico. Portanto, é importante que o clínico esteja atento ao desenvolvimento dos sintomas associados a essa condição: irregularidades menstruais (amenorreia, oligomenorreia, hemorragia uterina disfuncional), sinais e sintomas de hiperandrogenismo (hirsutismo, acne, alopecia, *acantose nigricans*), cistos múltiplos e diminutos no ovário (na imagem de ecografia abdominal ou transvaginal), obesidade e infertilidade. Na suspeita de síndrome do ovário policístico, o clínico deve buscar aconselhamento com um ginecologista. Confirmado o diagnóstico, é necessário pesar a relação custo-benefício na decisão de manter ou não o uso do medicamento, discutindo tal situação com a paciente e, sempre que possível, com a equipe multiprofissional (ginecologista, endocrinologista, etc.).
14. No caso de mulher em idade fértil, assegurar o uso de um método anticoncepcional confiável durante todo o tratamento.
15. Tendo em vista que alguns estudos sugerem um pequeno aumento no risco de comportamento/pensamentos suicidas em pacientes que utilizam anticonvulsivantes, pacientes utilizando AVP devem ser monitorados quanto ao RS durante o tratamento, especialmente no início.<sup>13</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Bowden CL, Swanor AC, Calabrese JR, Rubenfaer LM, Wozniak PJ, Collins MA, et al. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of divalproex sodium extended release in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(10):1501-10. PMID [17107240]
2. Macritchie K, Geddes JR, Scott J, Haslam D, de Lima M, Goodwin G. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(1):CD004052. PMID [12535506]

3. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. Arch Gen Psychiatry. 2000;57(5):481-9. PMID [10807488]
4. Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2010;124(3):228-34. PMID [20044142]
5. Bowden CL, Mosolov S, Hranov L, Chen E, Habi H, Kongsakon R, et al. Efficacy of valproate *versus* lithium in mania or mixed mania: a randomized, open 12-week trial. Int Clin Psychopharmacol. 2010;25(2):60-7. PMID [20101186]
6. Hertzman M. Divalproex sodium to treat concomitant substance abuse and mood disorders. J Subst Abuse Treat. 2000;18(4):371-2. PMID [10812311]
7. Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, Bucci JP, Hume JK, Kronelis M, et al. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2000;39(6):713-20. PMID [10846305]
8. Kahn D, Stevenson E, Douglas CJ. Effect of sodium valproate in three patients with organic brain syndromes. Am J Psychiatry. 1988;145(8):1010-1. PMID [3394852]
9. Jacobsen FM. Low-dose valproate: a new treatment for cyclothymia, mild rapid cycling disorders, and premenstrual syndrome. J Clin Psychiatry. 1993;54(6):229-34. PMID [83311092]
11. Baetz M, Bowen RC. Efficacy of divalproex sodium in patients with panic disorder and mood instability who have not responded to conventional therapy. Can J Psychiatry. 1998;43(1):73-7. PMID [9494751]
10. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Youngstrom EA, Jackson K, Bilali S, et al. A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium *versus* divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. Am J Psychiatry. 2005;162(11):2152-61. PMID [16263857]
12. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. Neurology. 2009;73(2):133-41. PMID [19398681].
13. Arana A, Wentworth CE, Ayuso-Mateos JL, Arellano FM. Suicide related events in patients treated with antiepileptic drugs. N Eng J Med. 2010;363(6):542-51. PMID [20818889]



## ÁCIDOS GRAXOS – ÔMEGA-3

### FISH OIL / ÓLEO DE PEIXE / ÔMEGA-3

- ▶ Caixas com 45 ou 60 cápsulas de 500 mg (LAB. BIONATUS E VITALAB);
- ▶ caixas com 60 cápsulas de 550 ou 1.100 mg (LAB. MERCK);
- ▶ caixas com 30, 45, 60, 80, 90 ou 120 cápsulas de 1.000 mg (LAB. FDC, HERBARIUM, GEYER, VITAFOR, CATARINENSE, SANAVITA, NATURALIS E NUTRA WAY);
- ▶ caixas com 100 cápsulas de 1.200 mg (LAB. NATURE'S BOUNTY).



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

Ômega-3 é um grupo de PUFA, do qual fazem parte o ácido  $\alpha$ -linoleico (ALA), o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosa-hexanoico (DHA), entre outros. São considerados essenciais por não serem sintetizados pelo ser humano, devendo ser adquiridos pela alimentação sob a forma de gorduras. Sua absorção se faz por meio da difusão passiva pelos enterócitos, após formação de micelas por ação de lipases linguais e gástricas no trato digestivo superior. A administração oral de formulações de ômega-3 mostrou-se efetiva no aumento das concentrações de EPA e DHA no plasma, com picos plasmáticos entre 2 a 4 horas após a ingestão.

Apesar de existirem algumas dificuldades nos estudos de intervenção com ômega-3, como a definição das concentrações de EPA e DHA mais adequadas para cada transtorno, assim como da razão EPA/DHA mais indicada, seu uso tem sido amplamente estudado em diversos transtornos psiquiátricos, principalmente nos transtornos do humor. Existe um crescente número de ensaios sugerindo que o uso de ômega-3 pode apresentar efeitos antidepressivos em monoterapia e/ou associado ao tratamento antidepressivo convencional. No entanto, algumas metanálises têm

demonstrado resultados mais modestos ou até negativos, sendo a validade de tais resultados questionada devido a problemas de seleção dos métodos diagnósticos empregados, viés de publicação e heterogeneidade nos estudos publicados.<sup>1,2</sup> De modo geral, nota-se um efeito antidepressivo dos ácidos graxos/ômega-3 em pacientes com diagnóstico de TDM, mas os dados obtidos até o momento por meio de ensaios clínicos e metanálises ainda apresentam limitações, havendo necessidade de futuros estudos com maior rigor científico.<sup>3</sup> Aparentemente, doses de EPA maiores que 1 g/dia não apresentam melhor resposta e, apesar de haver estudos demonstrando a eficácia do uso de DHA 2 g/dia em monoterapia, as evidências como um todo favorecem, até o momento, o tratamento com EPA, pelo menos em formulações nas quais a relação de concentração EPA/DHA é de 3:2 ou maior.<sup>1</sup>

No TB, alguns ensaios clínicos e metanálises sugerem que a suplementação com ômega-3 ao tratamento pode auxiliar na manutenção da remissão do quadro e na melhora de sintomas de raiva e irritabilidade. No entanto, seus benefícios parecem estar mais associados aos episódios depressivos que aos episódios maníacos da doença. Ainda, alguns relatos de ciclagem do humor têm sido feitos, apesar de raros, em vigência de uso de doses acima de 6 g/dia e com difícil definição de causa e efeito.<sup>1, 4, 5</sup>

Na esquizofrenia, são observados baixos níveis de concentração de PUFA em diversos tecidos corpóreos. Também é observada uma melhora desses níveis no córtex cerebral após tratamento com APs. Um ECR duplo-cego verificou que o tratamento de pacientes com esquizofrenia com suplementação diária com óleo de peixe foi eficaz para prevenir a conversão para quadro psicótico dentro de um ano, tendo sido apontado em uma análise *pos hoc* que nas primeiras 12 semanas já se observam melhoras dos sintomas positivos, negativos e do funcionamento global.<sup>6</sup> Apesar de alguns estudos demonstrarem eficácia da suplementação com ácidos graxos/ômega-3, metanálises já realizadas não mostraram melhora dos sintomas psicóticos após tratamento com APs potencializados com ômega-3.<sup>7,8</sup> No entanto, de acordo com um desses estudos, é possível que seu emprego possa retardar ou prevenir a ocorrência de psicose.<sup>9</sup>

Vários estudos têm avaliado o ômega-3 em diversos outros transtornos psiquiátricos, tais como TDAH, TEA, transtornos de ansiedade, anorexia nervosa, transtornos de tiques, transtornos neurocognitivos, entre outros. A maior parte desses estudos, porém, tem encontrado resultados modestos e conflitantes.

A posologia empregada nos ensaios clínicos apresenta grande variabilidade de dose. Predomina o emprego de doses entre 2 e 4 g/dia de óleo de peixe, em doses fracionadas 3 vezes ao dia, sendo descritas doses de até 10 g/dia em alguns ensaios.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Diversos mecanismos têm sido sugeridos para explicar a farmacodinâmica dos ácidos graxos ômega-3, entre eles aqueles que se devem às propriedades estabilizadoras de membranas, anti-inflamatórias e neuroprotetoras. São capazes de melhorar a fluidez da membrana, auxiliando na função de receptores, na neurotransmissão, no transporte de glicose e na transdução de sinal. Apresentam atividade supressora da síntese de citocinas pró-inflamatórias, prostaglandinas, leucotrienos e fosfodiesterase, além de potencializar mecanismos antioxidantes, aumentando, por exemplo, a glutathione. Além disso, parecem aumentar o suprimento de oxigênio e glicose no cérebro, modular a produção e a função de neurotransmissores e, ainda, aumentar a concentração cortical de N-acetil-aspartato (possível marcador de densidade de integridade neuronal) e a produção do BDNF, prevenindo a apoptose e favorecendo a neurogênese e a plasticidade sináptica. Sugere-se, ainda, que esses mecanismos podem atuar de forma sinérgica em relação aos fármacos utilizados nos tratamentos já empregados nos diferentes transtornos psiquiátricos.<sup>4,10</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* alteração do paladar (gosto de peixe), queixas gastrointestinais (eructação, dispepsia, náusea, vômitos, incontinência fecal) e aumento do tempo de sangramento.

*Menos comuns:* alteração de enzimas hepáticas, arritmia, asma, edema, epistaxe, febre, gastroenterite, hiperlipemia, hipertensão, incontinência fecal, infecções, prurido, *rash*, reação anafilática, síndrome gripal.





## INDICAÇÕES

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ dislipidemia;
- ▶ profilaxia na esquizofrenia e em outros transtornos psicóticos;
- ▶ tratamento adjuvante ou em monoterapia nas síndromes depressivas uni e bipolares;
- ▶ profilaxia nos quadros demenciais em estágios iniciais;
- ▶ TDAH;
- ▶ transtorno da personalidade *borderline*;
- ▶ transtornos de ansiedade.



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade ao fármaco ou a qualquer componente de sua formulação;
- ▶ deve ser evitado em pacientes com alergia a peixes ou frutos do mar.



## INTOXICAÇÃO

Não há relatos na literatura de efeitos tóxicos da administração de compostos de ômega-3. No caso de *overdose*, o paciente deve ser tratado sintomaticamente, e medidas de suporte gerais devem ser tomadas.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Não há relatos de possível toxicidade reprodutível no uso de suplementos de ômega-3 durante gestação em humanos.<sup>11</sup> Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

O leite materno normalmente fornece ao recém-nascido em amamentação quantidades adequadas de ácidos graxos ômega-3. O aumento da ingestão materna de DHA pode elevar a concentração desse componente no leite materno. Não há efeitos danosos ao recém-nascido na administração de suplementos de ômega-3 a mães lactantes.<sup>11</sup>

## **CRIANÇAS**

Pode ser usado com segurança em crianças e adolescentes.

## IDOSOS

Pode ser usado nessa faixa etária.



## LABORATÓRIO

Deve ser realizada avaliação laboratorial periódica de enzimas hepáticas (AST e ALT) e perfil lipídico em pacientes em uso de ômega-3 (HDL, LDL e triglicerídeos). Em alguns pacientes, é observado aumento dos níveis de ALT sem aumento concomitante de AST. Também pode haver aumento dos níveis de LDL.



## PRECAUÇÕES

1. Suplementos de ômega-3 devem ser evitados em pacientes com história de alergia a peixe ou frutos do mar.
2. Aumento do tempo de sangramento tem sido observado em alguns ensaios com ômega-3, sendo indicada precaução no uso em pacientes com coagulopatia ou em tratamento com anticoagulantes. Em pacientes usando varfarina, observar alterações de INR após o início do tratamento e/ou em mudanças de dose de ômega-3.
3. FA ou *flutter* podem ocorrer em pacientes com FA persistente ou paroxística.
4. Tem sido discutida, na literatura atual, a possível existência de relação entre a suplementação de ômega-3 e o câncer de próstata, havendo dados conflitantes sobre uma associação positiva ou negativa do ômega-3 e o risco de desenvolvimento do câncer. Dessa forma, é prudente que a suplementação dietética com ômega-3 em pacientes com risco aumentado de câncer de próstata ou já portadores da patologia seja feita com cuidado, avaliando-se os riscos e os benefícios do tratamento e realizando-se monitoramento por meio de avaliações clínica e laboratorial adequadas.<sup>12</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Mischoulon D, Freeman MP. Omega-3 fatty acids in psychiatry. *Psychiatr Clin North Am*. 2013;36(1):15-23. PMID [23538073]
2. Lin PY, Su KP. A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(7):1056-61. PMID [22824812]
3. Lin PY, Mischoulon D, Freeman MP, Matsuoka Y, Hibbeln J, Belmaker RH, et al. Are omega-3 fatty acids antidepressants or just mood-improving agents? The effect depends upon diagnosis, supplement preparation, and severity of depression. *Mol Psychiatry*. 2012;17(12):1161-3. PMID [22824812]
4. Balanzá-Martínez V1, Fries GR, Colpo GD, Silveira PP, Portella AK, Tabarés-Seisdedos R, Kapczinski F. Therapeutic use of omega-3 fatty acids in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother*. 2011;11(7):1029-47. PMID [21721919]
5. Appleton KM, Rogers PJ, Ness AR. Updated systematic review and meta-analysis of the effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(3):757-70. PMID [20130098]
6. Mossaheb N, Schäfer MR, Schlögelhofer M, Klier CM, Cotton SM, McGorry PD, et al. Effect of omega-3 fatty acids for indicated prevention of young patients at risk for psychosis: when do they begin to be effective? *Schizophr Res*. 2013;148(1-3):163-7. PMID [23778032]
7. Joy CB, Mumby-Croft R, Joy LA. Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 19;(3):CD001257. PMID [16855961]
8. Fusar-Poli P, Berger G. Eicosapentaenoic acid interventions in schizophrenia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(2):179-85. PMID [22367656]
9. Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E, Morrison AP, Kendall T. Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f185. PMID [23335473]
10. Prior PL, Galduroz JC. (N-3) Fatty acids: molecular role and clinical uses in psychiatric disorders. *Adv Nutr*. 2012;3(3):257-65. PMID 22585900
11. Helland IB, Saugstad OD, Smith L, Saarem K, Solvoll K, Ganes T, et al. Similar effects on infants of n-3 and n-6 fatty acids supplementation to pregnant and lactating women. *Pediatrics*. 2001;108(5):E82. PMID [11694666]
12. Masko EM, Allott EH, Freedland SJ. The relationship between nutrition and

prostate cancer: is more always better? Eur Urol. 2013;63(5):810-20. PMID  
[23219353]





**AGOMELATINA**



**VALDOXAN**

25 mg

## VALDOXAN (LAB. SERVIER)

► Caixas com 14 ou 28 comprimidos de 25 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A agomelatina é um medicamento para tratamento da depressão que atua como agonista dos receptores da melatonina. Foi aprovado para TDM em adultos pelo EMEA em 2009.<sup>1</sup> Nos EUA, ainda não foi aprovado pela FDA.

A concentração plasmática máxima ocorre entre 1 e 2 horas após a administração, e sua absorção não é influenciada pela presença de alimento no TGI. Sua meia-vida de eliminação é em torno de 2 a 3 horas, e a excreção de seus metabólitos é feita por via renal. O citocromo P450 1A2 é responsável por 90% do metabolismo da agomelatina, e há contribuições menores do 2C9 e do 2C19. Disfunções nos rins aumentaram a exposição à agomelatina em até 25% e, no fígado, em mais de 50 vezes na insuficiência de intensidade leve e em mais de 100 vezes na de intensidade moderada. A biodisponibilidade do medicamento aumenta com o uso concomitante de contraceptivos orais e diminui com o de tabaco.<sup>1,2</sup>

Quatro metanálises recentes (2013-2014) discutem a eficácia e o papel da agomelatina no tratamento do TDM.<sup>3-6</sup> Esses estudos fazem interpretações distintas a respeito dos dados publicados até o momento (eficácia, segurança e tolerabilidade), assim como questionam a metodologia utilizada em boa parte dos estudos. A posição mais consensual, possivelmente, seja de que a agomelatina ainda necessita de estudos para que seja definido de modo mais claro em que momento deve ser utilizada em um protocolo para tratamento de depressão (hoje opção após tratamentos com medicamentos mais estabelecidos cujos resultados não foram satisfatórios ou em pacientes que apresentaram intolerância). No entanto, por apresentar um modo de ação único, pode ser benéfica para alguns pacientes com TDM.<sup>3-6</sup>

Inicia-se com 25 mg à noite; após 2 semanas sem resposta, pode-se aumentar a dose para 50 mg. As reações adversas iniciais mais comuns foram náusea, cefaleia e tontura, nas 2 primeiras semanas de tratamento, sendo relatadas como leves ou moderadas, transitórias, e geralmente não requerem a interrupção do medicamento. A melhora do

padrão de sono é observada já a partir da primeira semana de tratamento. Diversos estudos relatam pouca ou nenhuma associação da agomelatina com efeitos sexuais e apontam para uma menor taxa de sedação diurna quando comparada à maioria dos antidepressivos serotoninérgicos. Não há evidências de efeitos da retirada do medicamento. Também não foi detectado aumento de peso em pacientes sob uso de agomelatina.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Os transtornos depressivos estão relacionados a alterações dos ritmos biológicos, incluindo o sono. Tais alterações podem ser tanto uma manifestação das causas biológicas dos transtornos do humor quanto o resultado dos efeitos produzidos pela doença. A utilidade terapêutica da agomelatina vem da ideia de que estabilizar o ritmo circadiano pode ser benéfico no tratamento de transtornos do humor.

A agomelatina atua no tratamento da depressão por meio de sua ligação com os receptores de melatonina, sendo um **agonista dos receptores  $MT_1$  e  $MT_2$** , e como antagonista dos receptores  $5HT_{2C}$  da serotonina. A estimulação dos receptores  $MT_1$  e  $MT_2$  é responsável pelo restabelecimento do ritmo circadiano. Esses receptores encontram-se principalmente nos núcleos supraquiasmáticos, responsáveis pelos ritmos circadianos, os quais se encontram alterados em pacientes deprimidos. Sua ação como **antagonista dos receptores serotoninérgicos  $5HT_{2C}$**  relaciona-se à melhora de sintomas depressivos e ansiosos por aumento indireto dos níveis de noradrenalina e dopamina no córtex frontal. Parece não haver afinidades significativas da agomelatina com os demais neurotransmissores.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* dor de cabeça, tontura, sonolência, insônia, enxaqueca, náusea, diarreia,

constipação intestinal, dor abdominal superior, nasofaringite, hiperidrose, lombalgia, fadiga, ansiedade e aumento dos níveis das enzimas hepáticas.

*Menos comuns:* eczema, erupções cutâneas, hepatite, parestesias e visão borrada.



## INDICAÇÕES

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ TDM em adultos;<sup>3-6</sup>
- ▶ TAG;<sup>7</sup>
- ▶ depressão bipolar (tratamento adjuvante);<sup>8</sup>
- ▶ TDAH.<sup>9</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade à substância ativa ou a algum componente da fórmula;
- ▶ pacientes com doenças hepáticas ativas ou cirrose;
- ▶ uso concomitante de algum inibidor potente do citocromo 1A2 (fluvoxamina, ciprofloxacina);
- ▶ idosos com demência (não estão estabelecidas segurança e eficácia nessa população).



## INTOXICAÇÃO

A experiência de superdosagem com agomelatina é limitada. Durante o desenvolvimento clínico, foram relatados alguns casos de superdosagem com o fármaco administrado isoladamente (até 450 mg) ou em combinação (até 525 mg) com outros medicamentos psicotrópicos. Os sinais e sintomas de superdosagem foram limitados e incluíram sonolência e epigastralgias. Não são conhecidos antídotos específicos para esse medicamento.

O tratamento da superdosagem consiste no manejo dos sintomas clínicos e monitoramento de rotina. Recomenda-se o acompanhamento médico em instituição especializada. O risco de lesão hepática deve ser avaliado com especial atenção.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Não existem, até o momento, dados clínicos sobre a exposição a esse medicamento durante a gestação que garantam sua segurança. Estudos com animais não indicam efeitos graves diretos ou indiretos em relação à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal.

## **LACTAÇÃO**

Em humanos, um estudo foi realizado com uma paciente (tendo a amamentação sido suspensa); a conclusão foi a de que havia um pico de concentração no leite materno cerca de 2 horas após a ingestão do fármaco, sendo os níveis indetectáveis após 4 horas. Não se conhece, entretanto, os potenciais efeitos da agomelatina sobre os lactentes. Por esses motivos, mais estudos são necessários, e os dados até agora conhecidos indicam que o aleitamento deve ser descontinuado se o tratamento com agomelatina for necessário.<sup>10</sup>

## **CRIANÇAS**

O uso da agomelatina não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia.



## IDOSOS

Um estudo utilizou agomelatina para o tratamento de TDM em idosos, concluindo ter sido eficaz e bem tolerada nessa faixa etária.



## LABORATÓRIO

Níveis séricos aumentados de transaminases (até 3 vezes os valores de referência) têm sido observados em pacientes que utilizam a agomelatina, com normalização após a interrupção do tratamento. Esse aumento parece mais frequente com a dose de 50 mg/dia. Todo paciente que apresentar alterações de transaminases deve realizar provas de função hepática em 48 horas. O medicamento deve ser suspenso se os níveis de transaminases ultrapassarem tais valores ou se for detectada icterícia.



## PRECAUÇÕES

1. Testes de enzimas hepáticas devem ser solicitados antes e após o início ou aumento da dose da agomelatina, sendo repetidos após cerca de 3, 6, 12 e 24 semanas.
2. Deve-se ter cuidado com o uso concomitante de **inibidores moderados do citocromo 1A2** (propranolol, grepafloxacina, enoxacina), pois pode ocorrer aumento dos níveis séricos da agomelatina.
3. Observar o uso concomitante de outros medicamentos que podem causar lesão hepática ou em pacientes que bebem álcool, pois podem ocorrer soma de efeitos hepatotóxicos e alteração dos níveis plasmáticos.
4. Observar minuciosamente os eventos adversos em portadores de doenças renais, pois a agomelatina é excretada essencialmente pela via urinária, e dados clínicos a respeito do uso do medicamento em tais indivíduos ainda são limitados.
5. Orientar os pacientes para que tenham cuidado ao dirigir carros ou operar

máquinas, principalmente no início do tratamento, pois podem ocorrer tontura e/ou sonolência excessiva.

6. O cp da agomelatina contém lactose em sua fórmula. Deve-se ter cuidado com sua administração em pacientes com doenças que restrinjam o uso dessa substância na dieta.

## REFERÊNCIAS

1. European Medicines Agency. [Internet]. London: EMA; c1995-2010 [capturado em 20 jan 2013]. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu>.
2. Singh SP, Singh V, Kar N. Efficacy of agomelatine in major depressive disorder: meta-analysis and appraisal. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;15(3):417-28.. PMID [218595514]
3. Koesters M, Guaiana G, Cipriani A, Becker T, Barbui C. Agomelatine efficacy and acceptability revisited: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomised trials. *Br J Psychiatry*. 2013;203(3):179-87. PMID [23999482]
4. Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, Davies SJ, Haederle K, Koesters M. Agomelatine *versus* other antidepressive agents for major depression. – *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD008851. PMID [24343836]
5. Taylor D, Sparshatt A, Varma S, Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ*. 2014;348:g1888. PMID [24647162]
6. Huang KL, Lu WC, Wang YY, Hu GC, Lu CH, Lee WY, et al. Comparison of agomelatine and selective serotonin reuptake inhibitors/serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head randomized clinical trials. *Aust N Z J Psychiatry*. 2014;48(7):663-671. PMID [24604920]
7. Levitan MN, Papellbaum M, Nardi AE. A review of preliminary observations on agomelatine in the treatment of anxiety disorders. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2012;20(6):504-9. PMID [23088208]
8. Fornaro M, McCarthy MJ, De Berardis D, De Pasquale C, Tabaton M, Martino M, et al. Adjunctive agomelatine therapy in the treatment of acute bipolar II depression: a preliminary open label study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:243-51. PMID [23430979]
9. Niederhofer H. Agomelatine treatment with adolescents with ADHD. *J Atten Disord*.

2012;16(6):530-2. PMID [22668524]

10. Schmidt FM, Lichtblau N, Uribe MM, Kirchherr H, Himmerich H. Agomelatine in breast milk. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(2):497-9. PMID [22781637]



# **ALOPURINOL**

## **ALOPURINOL (LAB. MEDLEY)**

- ▶ Caixas com 30 comprimidos de 100 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 300 mg.

## **ALOPURINOL (LAB. PRATI DONADUZZI & CIA)**

- ▶ Caixas com 30, 120, 300 e 600 comprimidos de 100 mg;
- ▶ caixas com 30, 120, 200 e 500 comprimidos de 300 mg.

## **ALOPURINOL (LAB. SANDOZ)**

► Caixas com 30 comprimidos de 300 mg.

## **LOPURAX (LAB. SANVAL)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 100 mg;
- ▶ caixas com 500 comprimidos de 100 mg.

## **XANTUR (LAB. BIOLAB SANUS)**

- ▶ Caixas com 30 comprimidos de 100 mg;
- ▶ caixas com 15 ou 30 comprimidos de 300 mg.



## **ZYLORIC (LAB. ASPEN PHARMA)**

- ▶ Caixas com 30 comprimidos de 100 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 300 mg.



## **FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR**

O alopurinol (4-hidroxipiridazole-[3,4-d] pirimidina) é um inibidor da enzima xantina oxidase, que atua nas etapas finais da degradação de purinas e catalisa sua transformação em ácido úrico. A ação do alopurinol promove uma considerável redução na produção de ácido úrico e consequentemente nos seus níveis plasmáticos e urinários, razão pela qual é usado no tratamento de hiperuricemia e gota. Seu metabólito ativo, oxipurinol, também é inibidor da enzima xantina oxidase. É absorvido relativamente rápido após ingestão VO, atingindo o pico de concentração plasmática entre 60 e 90 minutos após a ingestão. O alopurinol e o oxipurinol não se ligam às proteínas plasmáticas de forma significativa. Em torno de 20% são excretados inalterados pelas fezes em 48 a 72 horas (possivelmente não absorvidos). A excreção é principalmente renal: 10% do fármaco é excretado na urina de forma inalterada em 24 horas, enquanto 50% é eliminado sob forma de oxipurinol. Sua meia-vida está entre 1 e 2 horas, e a do oxipurinol, entre 18 e 30 horas. A distribuição ocorre em todos os tecidos, mas no SNC a concentração é em torno da metade daquela observada nos demais tecidos.

Tem emprego potencial como adjuvante no tratamento de transtornos neuropsiquiátricos refratários a outros psicofármacos, tais como epilepsia, esquizofrenia, mania e agressividade em pacientes com demência.

Na esquizofrenia, ECRs demonstraram a eficácia do alopurinol como tratamento adjuvante ao uso de APs.<sup>1,2</sup> No entanto, um estudo posterior não confirmou esses achados.<sup>3</sup> Com relação ao uso do alopurinol como adjuvante em pacientes com TB, há, na literatura, resultados conflitantes, com estudos demonstrando efeitos positivos<sup>4-6</sup> e outros que não encontraram diferenças significativas desse fármaco em relação ao placebo na diminuição dos sintomas maníacos.<sup>7,8</sup>

As doses habituais para tratamento de gota são de 200 a 300 mg por dia divididas em 2 tomadas; em casos mais graves, pode-se aumentar para 400 a 600 mg, raramente

chegando a doses de 800 a 1.000 mg. Não há desenvolvimento de tolerância. O alopurinol é geralmente bem tolerado. Os ensaios clínicos com alopurinol na esquizofrenia e no TB utilizaram doses entre 300 e 600 mg/dia.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Devido à diminuição da produção de ácido úrico e por ser bem tolerado, o alopurinol é usado desde a década de 1970 em pacientes com hiperuricemia e gota e foi um dos primeiros exemplos de fármaco desenvolvido a partir do conhecimento da fisiopatologia de uma doença. Sua indicação como adjuvante no tratamento da esquizofrenia e do TB é baseada na hipótese de disfunção adenossinérgica que interliga as alterações dos sistemas dopaminérgico e glutamatérgico, uma vez que a adenosina é um neuromodulador de ambos.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* alergias, reações cutâneas, prurido, cefaleia, tontura, náuseas, vômitos, vertigem, diarreia, desconforto gástrico.

*Menos comuns:* alterações visuais, anemia aplásica, angina, agranulocitose, artralgias, aumento das enzimas hepáticas, bradicardia, calafrios, catarata, icterícia, edema, fadiga, febre, formação de cálculos de xantina, ginecomastia, hematúria, hiperlipidemia, HAS, infertilidade, linfadenopatia, nefrite, neurite periférica, queda de cabelo, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell, sonolência, trombocitopenia, vasculite.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ tratamento da gota e da hiperuricemia.

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ como adjuvante no tratamento da esquizofrenia;<sup>1,2,6</sup>
- ▶ como adjuvante no tratamento da mania;<sup>4,5</sup>
- ▶ no manejo da agressividade em pacientes com demência;<sup>7</sup>
- ▶ no tratamento de hipoxia neonatal.<sup>8</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade ao alopurinol.



## INTOXICAÇÃO

O alopurinol é indicado em doses de até 1.000 mg/dia. Foi relatada ingestão de até 22,5 g de alopurinol sem efeitos adversos. Os principais sintomas em um paciente que ingeriu 20 g de alopurinol foram náusea, vômito, diarreia e tontura. Houve recuperação após medidas gerais de suporte. Existe um relato de caso de *overdose* intencional de varfarina e alopurinol em um adolescente, que apresentou alterações significativas na coagulação em função da associação, pois o alopurinol interfere na metabolização hepática dos anticoagulantes orais, aumentando o risco de sangramento.<sup>9</sup>



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Não há evidência de segurança quanto ao uso de alopurinol durante a gestação. Há 2 relatos de caso de malformações graves, incluindo microftalmia, fenda labial e palatina, hipoplasia renal, baixa implantação das orelhas, déficit auditivo, criptorquidia e micropênis.<sup>10</sup> É recomendável cautela com o uso durante o primeiro trimestre da gestação. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

É excretado no leite materno, e não são conhecidos os efeitos sobre o bebê.

## **CRIANÇAS**

O uso em crianças e adolescentes raramente é indicado, exceto em condições malignas (leucemias), certas disfunções enzimáticas, como a síndrome de Lesch-Nyhan, e hipoxia neonatal. Em geral, a dose é de 10 a 20 mg/kg de peso corporal/dia.

## **IDOSOS**

É um medicamento bastante seguro para uso em idosos.



## **LABORATÓRIO**

De maneira geral, não interfere nos testes laboratoriais, exceto pela diminuição dos níveis de ácido úrico, o que pode refletir a adesão ao tratamento. Há raros relatos de caso que apresentaram desde alterações assintomáticas nas provas de função hepática até hepatite com necrose hepática e hepatite granulomatosa.



## **PRECAUÇÕES**

1. Usar com cautela em pacientes com disfunção renal devido ao potencial de retenção do medicamento.
2. Na presença de reações cutâneas, o alopurinol deve ser descontinuado imediatamente, devido ao risco de reações alérgicas graves.
3. Evitar o uso concomitante de alopurinol com IECAs, pois a associação aumenta o risco de reações de hipersensibilidade e neutropenia.
4. Os pacientes com cálculos de ácido úrico ou nefropatia por ácido úrico devem ingerir pelo menos 2 L de líquido diariamente e manter pH urinário entre 6,4 e 6,8.

## **REFERÊNCIAS**

1. Brunstein MG, Ghisolfi ES, Ramos FLP, Lara DR. A clinical trial of adjuvant allopurinol therapy for moderately refractory schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2005;66(2):213-9. PMID [15705007]
2. Dickerson FB, Stallings CR, Origoni AE, Sullens A, Khushalani S, Sandson N, et al. A double-blind trial of adjunctive allopurinol for schizophrenia. Schizophr Res.



2009;109(1-3):66-9. PMID [19195842]

3. Weiser M, Gershon AA, Rubinstein K, Petcu C, Ladea M, Sima D, et al. A randomized controlled trial of allopurinol vs. placebo added on to antipsychotics in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophr Res*. 2012;138(1):35-8. PMID [22483162]

4. Akhondzadeh S, Milajerdi MR, Amini H, Tehrani-Doost M. Allopurinol as an adjunct to lithium and haloperidol for treatment of patients with acute mania: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Bipolar Disord*. 2006;8(5 Pt 1):485-9. PMID [17042886]

5. Machado-Vieira R, Soares JC, Lara DR, Lauckebough DA, Pousnello JV, Marca G, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled 4-week study on the efficacy and safety of the purinergic agents allopurinol and dipyridamole adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(8):1237-45. PMID [18681754]

6. Jahangard L, Soroush S, Haghighi M, Ghaleiha A, Bajoghli H, Holsboer-Trachsler E, et al. In a double-blind, randomized and placebo-controlled trial, adjuvant allopurinol improved symptoms of mania in in-patients suffering from bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(8):1210-21. PMID [24953766]

7. Weiser M, Burshtein S, Gershon AA, Marian G, Vlad N, Grecu IG, et al. Allopurinol for mania: a randomized trial of allopurinol *versus* placebo as add-on treatment to mood stabilizers and/or antipsychotic agents in manic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2014;16(4):441-7. PMID [24712840]

8. Fan A, Berg A, Bresee C, Glassman LH, Rapaport MH. Allopurinol augmentation in the outpatient treatment of bipolar mania: a pilot study. *Bipolar Disord*. 2012;14(2):206-10. PMID [22420596]

9. Ramanan AV, Gissen P, Bose-Haider B. Intentional overdose of warfarin in an adolescent: need for follow up. *Emerg Med J*. 2002;19(1):90. PMID [11777896]

10. Hoeltzenbein M, Stieler K, Panse M, Wacker E, Schaefer C. Allopurinol use during pregnancy – outcome of 31 prospectively ascertained cases and a phenotype possibly indicative for teratogenicity. *PLoS One*. 2013;8(6):e66637. PMID [23840514]



**ALPRAZOLAM**



**FRONTAL**  
0,25 mg



**FRONTAL**  
0,5 mg



**FRONTAL SL**  
0,5 mg



**FRONTAL**  
1 mg



**FRONTAL**  
2 mg



**CONSTANTE**  
0,25 mg



**GENÉRICO**  
0,25 mg  
(EUROFARMA)



**GENÉRICO**  
0,5 mg  
(EUROFARMA)



**GENÉRICO**  
1 mg  
(EUROFARMA)



**GENÉRICO**  
0,25 mg  
(MEDLEY)



**GENÉRICO**  
0,5 mg  
(MEDLEY)



**GENÉRICO**  
1 mg  
(MEDLEY)



**GENÉRICO**  
2 mg  
(MEDLEY)

## **ALFRON (LAB. EMS SIGMA-PHARMA)**

- ▶ Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 0,25, 0,5, 1 ou 2 mg.

## **ALPRAZOLAM (LAB. ACHÉ, TEUTO)**

► Caixas com 30 comprimidos de 0,5, 1 ou 2 mg.

## **ALPRAZOLAM (LAB. ACTAVIS)**

► Caixas com 20 comprimidos de 0,25, 0,5 ou 1 mg.

## **ALPRAZOLAM (LAB. BIOSINTÉTICA)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 0,25 mg;
- ▶ caixas com 10 ou 30 comprimidos de 0,5 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 1 ou 2 mg.

## **ALPRAZOLAM (LAB. BRAINFARMA)**

► Caixas com 30 comprimidos de 0,25, 0,5, 1 ou 2 mg.



## **ALPRAZOLAM (LAB. EMS E GERMED)**

- ▶ Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 0,25, 0,5, 1 ou 2 mg.

## **ALPRAZOLAM (LAB. EUROFARMA)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 0,25, 0,5 ou 1 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 1 mg.

## **ALPRAZOLAM (LAB. LEGRAND)**

► Caixas com 20 comprimidos de 0,25, 0,5, 1 ou 2 mg.

## **ALPRAZOLAM (LAB. MEDLEY)**

- ▶ Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 0,25, 0,5 ou 1 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 2 mg.

## **ALPRAZOLAM (LAB. NOVA QUÍMICA)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 0,25, 0,5 ou 1 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 0,5, 1 ou 2 mg.

## **ALPRAZOLAM (LAB. SANDOZ)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 0,5 ou 1 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 2 mg.

## **ALPRAZOLAM (LAB. ZYDUS)**

► Caixas com 30 comprimidos de 0,5 ou 1 mg.

## **ALTROX (LAB. TORRENT)**

► Caixas com 20 comprimidos de 0,25, 0,5 ou 1 mg.



## **APRAZ (LAB. MANTECORP)**

- ▶ Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 0,25, 0,5, 1 ou 2 mg.

## **CONSTANTE (LAB. UNIÃO QUÍMICA)**

► Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 0,25, 0,5 ou 1 mg.

## **FRONTAL (LAB. PFIZER)**

- ▶ Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 0,25, 0,5 ou 1 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 2 mg.

## **FRONTAL SL (LAB. PFIZER)**

- ▶ Caixas com 15 ou 30 comprimidos sublinguais de 0,5 mg.

## **FRONTAL XR (LAB. PFIZER)**

► Caixas com 30 comprimidos de 0,5, 1 ou 2 mg.

## **NEOZOLAM (LAB. NEO QUÍMICA, HYPERMARCAS)**

► Caixas com 20 comprimidos de 0,25, 0,5 ou 1 mg.

## **TEUFRON (LAB. TEUTO)**

► Caixas com 30 comprimidos de 0,5, 1 ou 2 mg.

## **TRANQUINAL (LAB. BAGÓ)**

► Caixas com 20 comprimidos de 0,25, 0,5, 1 ou 2 mg.



## **TRANQUINAL SLG (LAB. BAGÓ)**

- ▶ Caixas com 15 ou 30 comprimidos sublinguais de 0,5 mg.

## **ZOLDAC (LAB. ZYDUS)**

► Caixas com 30 comprimidos de 0,25, 0,5, 1 ou 2 mg.



### **FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR**

O alprazolam é um triazolobenzodiazepínico de meia-vida intermediária, entre 6 e 20 horas. Sua absorção por VO é rápida, ligando-se às proteínas plasmáticas na ordem de 80% (principalmente à albumina); sua biodisponibilidade é de 92%. O início de ação também é rápido, e o pico plasmático é atingido entre 0,7 e 2,1 horas após a ingestão. A excreção do alprazolam é renal, o que exige maiores cuidados em pacientes com prejuízo da função renal, pois pode haver acúmulo do fármaco no organismo mesmo em doses habituais.

É metabolizado no fígado pelas enzimas do citocromo P450, particularmente a CYP3A4, por oxidação, com poucos metabólitos ativos.<sup>1</sup> A eritromicina, a claritromicina, o ritonavir, o itraconazol, o cetoconazol, a nefazodona, a fluoxetina, a fluvoxamina, a carbamazepina e a cimetidina são inibidores da CYP3A4 e podem afetar o metabolismo dos BZDs, aumentando suas concentrações séricas.<sup>2,3</sup>

O alprazolam de liberação lenta (XR) tem como diferencial um pico plasmático menor (cerca de 50% do atingido com a preparação de liberação imediata) e retardado (entre 5 e 12 horas após a ingestão), ocasionando redução na quantidade e na intensidade dos efeitos adversos.<sup>1</sup> Pode ser utilizado uma vez ao dia, preferencialmente pela manhã. Os cp não devem ser partidos, cortados ou mastigados. A síndrome de abstinência (frequente após a interrupção dos BZDs, sobretudo do alprazolam) pode ocorrer mesmo com o uso da formulação de liberação lenta.<sup>4</sup>

O alprazolam demonstrou eficácia no tratamento dos sintomas de TP,<sup>5,6</sup> manifestando, em doses de 4 a 6 mg/dia, início de ação mais rápido e maior tolerabilidade que a imipramina.<sup>5</sup> Tem sido usado no tratamento desse transtorno em doses de até 10 mg/dia, com boa tolerância pelos pacientes. É eficaz na redução dos ataques de pânico e na atenuação da ansiedade antecipatória. Entretanto, tem eficácia menor que a de ISRSs, atuando como segunda linha de tratamento desse transtorno.<sup>6</sup> Sua eficácia também foi estabelecida no tratamento da agorafobia e do TAG (em doses de 0,5 a 3 mg ao dia).<sup>2</sup> É utilizado também em combinação com ISRSs quando os sintomas de ansiedade são

muito intensos, mas apresenta desvantagens, como sedação, diminuição da atenção e da concentração, interação com álcool, dependência física e síndrome de abstinência.

As doses médias utilizadas variam de 0,5 a 10 mg/dia. Recomenda-se iniciar com 0,5 a 1 mg em doses divididas em 3 vezes ao dia, aumentando 0,5 mg a cada 3 dias até 4 a 6 mg (TP); como ansiolítico, as doses geralmente são menores (0,75 a 1,5 mg/dia).<sup>2</sup> Quando usado por longos períodos, deve ser ingerido em 4 a 6 doses diárias, devido a sua meia-vida curta, para a manutenção dos níveis plasmáticos. O equilíbrio plasmático é atingido entre 2 e 3 dias. Em casos de insuficiência hepática, deve-se iniciar com doses menores, em torno de 0,25 mg, e, se for necessário o aumento da dose, fazê-lo de forma mais lenta. Como regra, deve-se evitar o uso crônico de BZDs, especialmente em doses elevadas, pela possibilidade de tolerância e dependência, cujo risco é maior quando a meia-vida é curta.

A retirada deve ser feita de forma gradual. Retiradas abruptas podem desencadear convulsões, *delirium* ou síndrome de abstinência. Recomenda-se reduzir 0,5 mg a cada 3 dias, com cuidado ainda maior no período final da interrupção, para evitar os sintomas de abstinência, que podem ser graves.<sup>2</sup> Alguns pacientes podem necessitar de retiradas mais lentas (como, p. ex., 0,25 mg a cada intervalo de 3 a 7 dias). O risco de ocorrência de convulsões é maior entre 24 e 72 horas após a suspensão do fármaco.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. O alprazolam potencializa o efeito inibitório desse neurotransmissor, modulando a atividade dos receptores GABA A por meio de ligação com seu sítio específico (receptores BZDs). Tal ligação altera a conformação desses receptores, aumentando a afinidade do GABA com seus próprios receptores e a frequência da abertura dos canais de cloro, cuja entrada para o neurônio é regulada por esse neurotransmissor, produzindo hiperpolarização da célula. O resultado dessa hiperpolarização é um aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC.<sup>4,7</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* abstinência, ataxia, diminuição dos reflexos e do desempenho psicomotor, fadiga, sonolência.

*Menos comuns:* agitação, agressividade, alteração da função hepática, alterações menstruais, amnésia anterógrada, anorgasmia, ansiedade de rebote, aumento de transaminases, boca seca, bloqueio da ovulação, bradicardia, cefaleia, cólica abdominal, confusão mental, congestão nasal, constipação, convulsões, déficit cognitivo, déficit de memória, *delirium*, dependência, depressão, desinibição, despersonalização, desrealização, diarreia, dificuldade de concentração, diminuição ou aumento do apetite, diminuição da libido, diplopia, disartria, disforia, disritmias, distonia, dor nas articulações, dor no peito, galactorreia (altas doses), ganho ou perda de peso, gosto metálico, hiperprolactinemia (altas doses), hipersensibilidade a estímulos, hiperacusia, hipotonia, ideação paranoide (em idosos), icterícia, impotência, inquietude, insônia de rebote, irritabilidade, letargia, movimentos anormais involuntários, náuseas, parestesias, pesadelos, prurido, relaxamento muscular, retenção urinária, sudorese, *rash*, taquicardia, tontura, vertigem, visão borrada, vômitos.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ TP;<sup>4,5,6</sup>
- ▶ agorafobia;<sup>4</sup>
- ▶ TAG.<sup>4</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ TDM;<sup>7</sup>
- ▶ disforia pré-menstrual;

- ▶ fobia específica;
- ▶ TAS;
- ▶ controle de náusea e vômito pós-quimioterapia (geralmente não recomendado como monoterapia);
- ▶ zumbido;
- ▶ tremor essencial.



## CONTRAINDICAÇÕES

## ABSOLUTAS

- ▶ GAF;
- ▶ hipersensibilidade ao alprazolam ou a outros BZDs;
- ▶ *miastenia gravis*;
- ▶ em associação com cetoconazol, itraconazol e delavirdina.

## RELATIVAS

- ▶ Glaucoma de ângulo aberto tratado;
- ▶ portadores de DPOC grave;
- ▶ indivíduos com fatores de risco para abuso de substâncias.



## INTOXICAÇÃO

Inclui sonolência, confusão mental, diminuição da coordenação e dos reflexos e coma. Os óbitos por ingestão excessiva ocorrem quando associado a outras substâncias depressoras do SNC.

## MANEJO

O tratamento inclui lavagem gástrica, administração de líquidos e manutenção de vias aéreas permeáveis.

O flumazenil pode ser útil no tratamento e no diagnóstico diferencial das intoxicações por BZDs (ver o medicamento “Flumazenil”).



## SITUAÇÕES ESPECIAIS



## **GRAVIDEZ**

Há um estudo mostrando que a chance de teratogenicidade do alprazolam é pequena, mesmo em altas doses. Esse risco, porém, ainda não pode ser excluído.<sup>8</sup> Assim como com outros BZDs, crianças expostas ao alprazolam no período intrauterino ou por meio da lactação podem experimentar sintomas transitórios de abstinência após o término da exposição, tais como irritabilidade, tremores e inquietude.<sup>8</sup> Caso a exposição ocorra no terceiro trimestre da gestação (principalmente no período mais próximo ao parto), pode causar a chamada síndrome do bebê hipotônico, que se caracteriza por letargia, hipotonia, hipotermia e baixa responsividade do bebê ao nascer. Em caso de uso imprescindível de BZDs nesse período, sugere-se o lorazepam, em virtude da ausência de metabólitos ativos e de um aparente risco menor de sintomas de retirada.<sup>9</sup> Categoria D da FDA.

## **LACTAÇÃO**

É excretado no leite, podendo produzir sonolência, hipotonia, apatia, letargia e dificuldade de sucção.<sup>2</sup>

## **CRIANÇAS**

Apesar de bem tolerado, não existem, até o momento evidências consistentes do benefício do uso do alprazolam no tratamento de qualquer transtorno em crianças.

## **IDOSOS**

O alprazolam tem sido utilizado em idosos no tratamento de curto prazo do TP, em que eventualmente apresenta uma eficácia semelhante à da imipramina com doses 50% menores do que as usadas em pacientes mais jovens portadores do transtorno.

Recomenda-se usar sempre a dose mais baixa que controle os sintomas, pois o metabolismo em geral é mais lento no idoso. Igualmente, supõe-se que níveis plasmáticos mais elevados sejam cumulativos e estejam associados a quadros de agitação. O alprazolam pode ser iniciado com 0,25 mg distribuídos em 2 ou 3 vezes ao dia. É necessário observar sintomas como tontura e falta de coordenação motora, que podem representar hipotensão em idosos tratados com esse fármaco.



## **LABORATÓRIO**

Atualmente, medidas de níveis séricos de BZDs não são de uso clínico geral, embora possam estar correlacionadas a efeitos colaterais. Deve-se levar em conta, entretanto, particularmente em BZDs de curta ação, que níveis séricos elevados por longos períodos favorecem a dependência e as possíveis reações de abstinência por ocasião da retirada. Os níveis séricos efetivos são de 20 a 40 ng/mL. Concentrações séricas mais elevadas (40-60 ng/mL) aumentam as chances de ocorrer sedação e ataxia.<sup>4</sup>

Não é necessário realizar exames laboratoriais de rotina em pacientes saudáveis que estejam usando o alprazolam por curtos períodos; no entanto, sugere-se realização periódica de hemograma, função hepática, renal e EQU em pacientes em uso prolongado da medicação.



## **PRECAUÇÕES**

1. O alprazolam compromete significativamente a capacidade de conduzir veículos, pois diminui o nível de alerta, a atenção e a concentração. Informar o paciente em

relação ao risco que representa conduzir veículos ou operar máquinas durante o uso do fármaco.

2. Evitar o uso concomitante de bebidas alcoólicas, pois pode ocorrer hipotensão, diminuição do nível de consciência e redução da frequência respiratória. Ter cautela também com a associação a outras substâncias que potencializem o efeito sedativo (p. ex., barbitúricos).
3. Alcoolistas, usuários de drogas e portadores de transtornos da personalidade graves tendem a abusar de BZDs; evitar prescrevê-los a esses indivíduos.
4. O uso deve, sempre que possível, ser breve e intermitente, para evitar dependência ou sintomas de abstinência.
5. O alprazolam, por ser um BZD potente de curta ação, desenvolve, com facilidade, abuso e dependência, mas, em uso por breve período, pode ser rapidamente retirado (4 a 6 semanas).
6. Após o uso crônico, retirar lentamente (3 meses), para evitar síndrome de abstinência.
7. Em pacientes com alterações renais ou hepáticas, utilizar doses menores, para evitar sedação excessiva.
8. Há relatos de mortes provocadas pelo início do uso do alprazolam em pacientes com doença pulmonar grave. Ter cautela ao prescrever para essa população.

## REFERÊNCIAS

1. Leufkens TR, Vermeeren A, Smink BE, van Ruitenbeek P, Ramaekers JG. Cognitive, psychomotor and actual driving performance after immediate and extended release formulations of alprazolam 1 mg. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;191(4):951-9. PMID[17219217]
2. Charney DS, Mihic SJ, Harris A. Hypnotics and sedatives. In: Brunton LL, editor. *Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
3. Verster JC, Volkerts ER. Clinical pharmacology, clinical efficacy, and behavioral toxicity of alprazolam: a review of the literature. *CNS Drug Rev*. 2004;10(1):45-76. PMID [14978513]
4. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. *Manual of clinical psychopharmacology*. 7th ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2010.
5. Cross-National Collaborative Panic Study, Second Phase Investigators. *Drug*

treatment of panic disorder: comparative efficacy of alprazolam, imipramine and placebo. *Br J Psychiatry*. 1992;160:191-202. PMID [1540759]

6. Boyer W. Serotonin uptake inhibitors are superior to imipramine and alprazolam in alleviating panic attacks: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995;10(1):45-9. PMID [7622804]

7. Van Marwijk H, Allick G, Wegman F, Bax A, Riphagen II. Alprazolam for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD007139. PMID [22786504]

8. Stahl MS. Anxiolytics and sedative-hypnotics. In: Stahl MS. *Essential psychopharmacology*. 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2008.

9. Gidai J, Acs N, Bánhidý F, Czeizel AE. An evaluation of data for 10 children born to mothers who attempted suicide by taking large doses of alprazolam during pregnancy. *Toxicol Ind Health*. 2008;24(1-2):53-60. PMID [18818181] .



# AMANTADINA

## MANTIDAN (LAB. EUROFARMA)

► Caixas com 20 comprimidos de 100 mg.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A amantadina é bem absorvida por VO e amplamente distribuída, com tendência a se concentrar nos tecidos; por isso, é encontrada em pouca quantidade na circulação. O pico de concentração plasmática é atingido em aproximadamente 3,3 horas, e o estado de equilíbrio plasmático, em 4 a 7 dias. Sua biodisponibilidade fica inalterada quando administrada em doses superiores a 50 a 300 mg, e sua concentração plasmática parece ter correlação com a melhora de ECEs e efeitos tóxicos. Noventa por cento da dose ingerida é excretada na urina de forma inalterada por meio de filtração glomerular e secreção tubular. A amantadina tem meia-vida de eliminação de cerca de 16 horas em pacientes com função renal preservada. Somente de 5 a 15% da amantadina é metabolizada (acetilação).<sup>1-4</sup>

A amantadina é uma amina tricíclica sintética hidrossolúvel utilizada originalmente como antiviral na profilaxia e no tratamento de infecções pelo vírus *Influenza A*.<sup>1</sup> Posteriormente, descobriu-se também que tem ação antiparkinsoniana, por meio de mecanismos menos conhecidos. É usada em monoterapia ou em combinação levodopa ou agonistas de receptores dopaminérgicos no tratamento dos sintomas da DP precoce e avançada, bem como em casos de ECEs induzidos por substâncias. Também pode diminuir a discinesia e flutuações motoras desencadeadas pela levodopa.<sup>2,3,5,6</sup>

No traumatismo craniencefálico grave, a amantadina foi capaz de acelerar a recuperação funcional dos pacientes durante tratamento ativo dos transtornos de

consciência pós-trauma.<sup>7</sup> Estudos recentes em desenvolvimento também sugerem que a amantadina possa ser usada como adjuvante no tratamento da esquizofrenia para melhora de sintomas positivos, negativos, cognitivos e na catatonia.<sup>6,8</sup> Também se tem avaliado seu uso em alguns transtornos psiquiátricos da infância, como TDAH e TEA, apresentando efeitos terapêuticos positivos com relativa segurança nessa faixa etária, ainda que seu uso não seja aprovado para tais fins.<sup>3</sup>

A dose habitual na DP é de 100 mg 2 vezes ao dia (quando usada isoladamente). Em associação com outros antiparkinsonianos ou em pacientes com idade superior a 65 anos ou IR, deve-se iniciar o tratamento com 100 mg ao dia. No parkinsonismo induzido por substâncias, podem ser administrados 200 a 400 mg ao dia em doses fracionadas.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Como agente antiviral, a amantadina atua inibindo a replicação do vírus *Influenza A* ao ligar-se à proteína M2 de sua membrana.<sup>1</sup> No entanto, devido ao grande desenvolvimento de resistência do vírus, a amantadina não é mais indicada no tratamento e profilaxia da *Influenza*.<sup>9</sup>

A ação na DP e nos ECEs induzidos por substâncias é menos conhecida, mas parece envolver o aumento do tônus monoaminérgico e o antagonismo parcial dos receptores NMDA, modulando a transmissão de glutamato, contribuindo para o aumento de neurotrofinas cerebrais, estabilizando a membrana neuronal e promovendo diminuição do estresse oxidativo, envolvendo mecanismos de alteração do funcionamento glial no sistema nervoso.<sup>3,6,8,10</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* náusea, tontura e insônia.



*Menos comuns:* agitação, alterações de pensamento, amnésia, anorexia, ansiedade, ataxia, cefaleia, constipação, convulsões, *delirium*, depressão, dermatite, diarreia, dificuldade de concentração, diminuição da libido, disartria, distúrbios visuais, edema periférico, fadiga, hipercinesia, hipertensão, hipotensão ortostática, ICC, irritabilidade, leucopenia, neutropenia, psicose, *rash* cutâneo, retenção urinária, SNM, sonolência, tremor e vertigem, xerostomia. O uso por longo prazo pode levar à neuropatia periférica reversível.<sup>2</sup>

A liberação aumentada de catecolaminas pode causar *livedo reticularis*, o que impõe a necessidade de monitorar pacientes com insuficiência cardíaca ou edema periférico.<sup>1</sup> Há relatos de viradas maníacas em pacientes com TB.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ DP;
- ▶ ECEs induzidos por substâncias.

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ flutuações motoras induzidas por levodopa;
- ▶ tratamento adjuvante aos APs na esquizofrenia;
- ▶ recuperação após traumatismo craniencefálico;
- ▶ TEA;
- ▶ TDAH.



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade ao cloridrato de amantadina;
- ▶ em pacientes com úlceras gástricas ou duodenais.



## INTOXICAÇÃO

Doses excessivas de amantadina podem produzir agitação, ansiedade, arritmia, ataxia, coma, comportamento agressivo, confusão, convulsões, desorientação, despersonalização, edema pulmonar, hipercinesia, hipertonia, hipertensão, insônia, letargia, retenção urinária, que pode evoluir para IR, sintomas psicóticos, sonolência, taquicardia, tremores e vômitos. Agentes anticolinérgicos,<sup>2</sup> trimetoprim<sup>2,4</sup> e hidroclorotiazida<sup>2,4</sup> podem diminuir a depuração renal da amantadina, permitindo o acúmulo do medicamento em concentrações tóxicas. Os níveis plasmáticos devem ser mantidos abaixo de 1 a 1,5 mg/L; concentrações acima de 3 mg/L podem causar sintomas no SNC, como alucinações e *delirium*.<sup>9</sup>

Em casos de intoxicação aguda pela amantadina, é indicada lavagem gástrica. A fisostigmina também parece ser efetiva no tratamento da toxicidade pela amantadina no SNC. Como a amantadina distribui-se amplamente, a hemodiálise convencional e mesmo a diálise peritoneal são pouco eficazes nos casos de intoxicação.<sup>10</sup>



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Estudos com animais demonstraram risco para o feto em doses de 50 mg/kg/dia. Em humanos, entretanto, a literatura dispõe apenas de relatos de caso, sendo necessários mais estudos para determinar a segurança da amantadina no período gestacional. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

A amantadina é excretada no leite materno e, portanto, deve ser evitada durante a amamentação.

## **CRIANÇAS**

A segurança e a eficácia da amantadina não estão estabelecidas para crianças menores de 1 ano.

## IDOSOS

Deve-se ajustar as doses e monitorar idosos com função renal diminuída ou que apresentem insuficiência cardíaca.



## LABORATÓRIO

Os efeitos colaterais da amantadina estão diretamente relacionados a níveis séricos elevados do medicamento ( $> 1,5 \text{ mg/L}$ ).<sup>1,2</sup> A amantadina não parece alterar outras dosagens laboratoriais.



## PRECAUÇÕES

1. Não interromper abruptamente o tratamento. Diminuir as doses gradualmente para evitar a manifestação de agitação, ansiedade, psicose, depressão, estupor e fala pastosa. Também pode ocorrer SNM.
2. Usar com cautela em pacientes com hepatopatia ou com história de crises convulsivas.
3. O uso associado com agentes anticolinérgicos, trimetoprim e hidroclorotiazida deve ser cuidadosamente monitorado, devido ao risco de intoxicação pela amantadina.
4. A amantadina pode potencializar os efeitos do álcool no SNC, como tontura, confusão e hipotensão ortostática.

## REFERÊNCIAS

1. Davies W, Grunert R, Haff R, McGahen J, Neumayer E, Paulshock M, et al. Antiviral Activity of 1-Adamantadine (Amantadine). Science. 1964;144(3620):862-3. PMID [14151624]

2. Connolly B, Lang A. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA*. 2014;311(16):1670-83. PMID [24756517]
3. Hosenbocus S, Chahal R. Amantadine: a review of use in child and adolescent psychiatry. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;22(1):55-60. PMID [23390434]
4. Aoki FY1, Sitar DS. Clinical pharmacokinetics of amantadine hydrochloride. *Clin Pharmacokinet*. 1988;14(1):35-51. PMID [3280212]
5. Rodnitzky RL, Narayanan NS. Amantadine's role in the treatment of levodopa-induced dyskinesia. *Neurology*. 2014;82(4):288-9. PMID [24371305]
6. de Lucena DF, Pinto JP, Hallak JE, Crippa JA, Gama CS. Short-term treatment of catatonia with amantadine in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(4):569-72. PMID [22760350]
7. Giacino JT1, Whyte J, Bagiella E, Kalmar K, Childs N, Khademi A, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2012;366(9):819-26. PMID [22375973]
8. Gama CS, Lucena DD, Cruz C, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu PS. Improvement of schizophrenia negative and positive symptoms with amantadine as add-on therapy to antipsychotics: a case series. *Rev Bras Psiquiatr*. 2010;32(2):193-4. PMID [20658059]
9. Pielak RM<sup>1</sup>, Chou JJ. Flu channel drug resistance: a tale of two sites. *Protein Cell*. 2010;1(3):246-58. PMID [21203971]
10. Ossola B, Schendzielorz N, Chen SH, Bird GS, Tuominen RK, Männistö PT, et al. Amantadine protects dopamine neurons by a dual action: reducing activation of microglia and inducing expression of GDNF in astroglia [corrected]. *Neuropharmacology*. 2011;61(4):574-82. PMID [21586298]



# AMISULPRIDA



**SOCIAN**  
50 mg



**SOCIAN**  
200 mg



## **SOCIAN (LAB. SANOFI/AVENTIS)**

► Caixas com 20 comprimidos de 50 ou 200 mg.



### **FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR**

A amisulprida é considerada um APA pertencente à classe das benzoamidas. Atinge a concentração plasmática máxima após 3 a 7 horas da administração por VO. Sua biodisponibilidade é de 48%. É eliminada pela urina, principalmente sob forma inalterada. Apresenta baixa ligação às proteínas plasmáticas (17%). Nas primeiras 24 horas, a excreção é rápida, com meia-vida de 2 a 3 horas. Após esse período, ela torna-se mais lenta, com meia-vida de 12 a 19 horas.<sup>1</sup>

A amisulprida demonstrou ser eficaz no tratamento da esquizofrenia e tem-se mostrado uma alternativa potencialmente útil no tratamento da esquizofrenia refratária quando combinada a outros APs. Um estudo realizado com 68 pacientes com esquizofrenia em episódio agudo da doença, tratados com 400 ou 800 mg do fármaco, mostrou que ambos os grupos apresentaram melhora dos sintomas; entretanto, os pacientes que utilizaram 800 mg tiveram uma resposta maior, já na quarta semana de uso.<sup>2</sup> Poucos estudos foram realizados comparando a amisulprida com outros APAs no tratamento da esquizofrenia. Entretanto, em uma metanálise avaliando 10 ECRs com 1.549 pacientes, a amisulprida demonstrou ser mais eficaz que a ziprasidona e apresentou eficácia semelhante à risperidona e à olanzapina, mas com menor ganho de peso.<sup>3</sup>

Algumas evidências sugerem o uso da amisulprida como tratamento adjuvante à clozapina na esquizofrenia refratária. A dosagem do medicamento utilizada por esses estudos foi acima de 400 mg; nem todos os ECRs, porém, tiveram resultados na melhora dos sintomas, além de terem sido realizados com um pequeno número de participantes.<sup>4</sup>

Doses de 100 a 300 mg são usadas para o tratamento de sintomas negativos de pacientes com esquizofrenia. Já as doses que atuam sobre os sintomas positivos da doença podem variar de 400 a 1.200 mg/dia, sendo que doses acima de 800 mg não mostraram melhor resposta, apenas aumento dos efeitos colaterais.<sup>5</sup> Doses a partir de 400 mg devem ser divididas em 2 tomadas diárias. Não há necessidade de titular a

dosagem inicial da amisulprida.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A amisulprida é um antagonista dopaminérgico  $D_2$  e  $D_3$ , com ação preferencial no sistema límbico. Em baixas doses, bloqueia preferencialmente os autorreceptores dopaminérgicos do córtex frontal; em altas doses, bloqueia os receptores dopaminérgicos pós-sinápticos do sistema límbico.<sup>1,6</sup> Este último mecanismo de ação, com doses maiores, confere ao medicamento eficácia como AP. O bloqueio dos receptores pré-sinápticos, em baixas doses, promove a liberação da dopamina na fenda sináptica, não ocorrendo bloqueio dos receptores pós-sinápticos. A liberação dopaminérgica pode ser responsável pela melhora de sintomas depressivos, negativos e cognitivos com o uso do medicamento.<sup>7</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* sedação e sonolência.

*Menos comuns:* amenorreia, ataxia, crises oculogíricas, disartria, discinesia aguda, discinesia tardia, frigidez, galactorreia, ganho de peso, ginecomastia, hiperprolactinemia, insônia, náusea, hipotensão, mania, impotência, parkinsonismo, SNM, taquicardia, torcicolo, trismo.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ esquizofrenia (fase aguda e de manutenção);
- ▶ sintomas positivos da esquizofrenia (em doses acima de 400 mg/dia).

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ depressão em pacientes com esquizofrenia;<sup>9</sup>
- ▶ transtorno depressivo persistente (distímia);<sup>10</sup>
- ▶ TDAH;
- ▶ transtorno de Tourette;
- ▶ TOC secundário a ISRSs;
- ▶ adjuvante a estabilizadores do humor no TB;
- ▶ hipersalivação como efeito colateral da clozapina;
- ▶ SFC;
- ▶ sintomas negativos da esquizofrenia (em doses de até 300 mg/dia);
- ▶ esquizofrenia refratária, combinada à clozapina.<sup>3, 8</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

## RELATIVAS

- ▶ IR (sua excreção renal é diminuída);
- ▶ epilepsia (diminui o limiar convulsivante);
- ▶ tumores prolactina-dependentes ou FEO.



## INTOXICAÇÃO

A superdosagem pode causar coma e síndrome parkinsoniana grave. Em um estudo que avaliou 83 pacientes com intoxicação de amisulprida, observou-se bradicardia e hipotensão em cerca de 1/4 dos pacientes. Prolongamento do intervalo QT ocorreu em 73% dos pacientes, e *torsades de pointes*, em 7%. Um paciente faleceu por parada cardíaca após ingerir 32 g do fármaco.<sup>11</sup>



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

Existem poucas evidências sobre a segurança do uso da amisulprida durante a gestação. O fabricante sugere que ela não seja utilizada durante a gravidez e a lactação. A amisulprida não é comercializada nos EUA, portanto não é categorizada pela FDA quanto a gravidez e lactação.

## **IDOSOS**

Em idosos, deve-se ter cautela devido ao risco de sensibilidade aumentada ao fármaco. É prudente diminuir a dose.

## **CRIANÇAS**

O fabricante contraindica o uso de amisulprida em crianças. Relatos de caso recentes envolvendo adolescentes sugerem que seu uso é seguro e eficaz.



## **PRECAUÇÕES**

1. Em pacientes com IR, deve-se diminuir a dose ou até mesmo interromper o uso do medicamento de acordo com a gravidade da condição renal.
2. Em pacientes com epilepsia, deve-se ter em mente que esse fármaco pode diminuir o limiar convulsivo.
3. Não administrá-la em indivíduos com tumores prolactina-dependentes ou FEO sem controle médico rigoroso.
4. Suspender o medicamento em caso de hipertermia devido à suspeita de SNM, caracterizada por hipertermia e distúrbios neurovegetativos.
5. Apresenta baixo potencial de ganho de peso e de alterações metabólicas quando comparada a outros APs.
6. Apresenta menor incidência de ECEs.
7. A hiperprolactinemia em geral se apresenta rapidamente e com grande intensidade. Há relatos de caso de normalização dos níveis séricos de prolactina após associação com aripiprazol.

## **REFERÊNCIAS**

1. Rosenzweig P, Canal M, Patat A, Bergougnan L, Zieleniuk I, Bianchetti G. A review of the pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers. Hum Psychopharmacol. 2002;17(1):1-13. PMID [12404702]
2. Lee SJ, Lee JH, Jung SW, Koo BH, Choi TY, Lee KH. A 6-week, randomized, multicentre, open-label study comparing efficacy and tolerability of amisulpride at a starting dose of 400 mg/day versus 800 mg/day in patients with acute exacerbations of schizophrenia. Clin Drug Investig. 2012;32(11):735-45. PMID [23018281]
3. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Silveira da Mota

- Neto JJ, et al. Amisulpride versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):CD006624. PMID [20091599]
4. Porcelli S, Balzarro B, Serretti A. Clozapine resistance: augmentation strategies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(3):165-82. PMID [21906915]
  5. Muller MJ, Wetzel H, Eich FX, Rein W, Puech A, Benkert O, et al. Dose-related effects of amisulpride on five dimensions of psychopathology in patients with acute exacerbation of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(6):554-60. PMID [12454554]
  6. Lecrubier Y. Amisulpride: progress and outcomes. *Curr Med Res Opin* 2002;18 Suppl 3:s18-22. PMID [12418608]
  7. Pawar GR, Phadnis P, Paliwal A. Evaluation of efficacy, safety, and cognitive profile of amisulpride per se and its comparison with olanzapine in newly diagnosed schizophrenic patients in an 8-week, double-blind, single-centre, prospective clinical trial. *ISRN Psychiatry* 2012;2012:703751. PMID [23738210]
  8. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2009;166(2):152-63. PMID [19015230]
  9. Kim SW, Shin IS, Kim JM, Lee SH, Lee JH, Yoon BH, et al. Amisulpride versus risperidone in the treatment of depression in patients with schizophrenia: a randomized, open-label, controlled trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(7):1504-9. PMID [17692448]
  10. Komossa K, Depping AM, Gaudchau A, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(12):CD008121. PMID [21154393]
  11. Isbister GK, Balit CR, Macleod D, Duffull SB. Amisulpride overdose is frequently associated with QT prolongation and torsades de pointes. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(4):391-95. PMID [20531221]





**AMITRIPTILINA**



**AMYTRIL**  
10 mg



**AMYTRIL**  
25 mg



**AMYTRIL**  
75 mg



**PROTANOL**  
25 mg



**TRYPTANOL**  
75 mg



**GENÉRICO**  
25 mg  
(EUROFARMA)



**GENÉRICO**  
25 mg  
(MEDLEY)



**GENÉRICO**  
75 mg  
(MEDLEY)

## **AMYTRIL (LAB. CRISTÁLIA)**

- ▶ Caixas com 30 comprimidos de 10 mg;
- ▶ caixas com 20 ou 200 comprimidos de 25 mg;
- ▶ caixas com 20 comprimidos de 75 mg.

**CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA (LAB. EMS, EUROFARMA, GERMED, LEGRAND, MEDLEY, MEPHARATIOPHARM, NEO QUÍMICA, RANBAXI)**

► Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 25 ou 75 mg.

## **CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA (LAB. FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS)**

► Caixas com 200 comprimidos de 25 mg.

## **CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA (LAB. TEUTO)**

► Caixas com 20 ou 100 comprimidos de 25 mg.

## **LFM – AMITRIPTILINA (LAB. MARINHA DO BRASIL)**

- ▶ Caixas com 500 comprimidos de 25 mg.

## **LIMBITROL (LAB. VALEANT)**

- ▶ Caixas com 20 cápsulas de clordiazepóxido 5 mg + amitriptilina 12,5 mg.



## **NEO AMITRIPTILIN (LAB. NEO QUÍMICA)**

► Embalagens com 20 comprimidos de 25 mg.

## **NEUROTRYPT (SIGMA PHARMA)**

► Caixas com 30 comprimidos de 25 ou 75 mg.

## **PROTANOL (LAB. TEUTO)**

► Caixas com 20 comprimidos de 25 mg.

## **TRIPSOL (LAB. CAZI)**

► Caixas com 20 comprimidos de 25 mg.

## **TRISOMATOL (LAB. UCI-FARMA)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 25 ou 75 mg;
- ▶ caixas com 200 comprimidos de 25 ou 75 mg.

## TRYPTANOL (LAB. MERCK SHARP & DOHME)

► Caixas com 20 comprimidos de 25 ou 75 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A amitriptilina é uma amina terciária do grupo dos ADTs, estruturalmente relacionada à fenotiazina, com propriedades sedativas. Foi desenvolvida após uma modificação na estrutura da imipramina. É rápida e bem absorvida oralmente, com alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas (94,8%). É metabolizada no fígado pelas enzimas do citocromo P450 2D6, onde é desmetilada em nortriptilina. Sua excreção ocorre basicamente por via renal.<sup>1,2</sup>

Metanálises evidenciam que a amitriptilina é mais eficaz no tratamento do TDM quando comparada a outros ADTs e aos ISRSs, especialmente no tratamento de pacientes internados, mas está associada a menor tolerabilidade quando comparada aos ISRSs.<sup>3,4</sup>

Para o tratamento da depressão, as doses variam de 75 a 300 mg/dia, com média de 150 mg/dia. Deve-se iniciar com 25 mg/dia e aumentar 25 mg a cada 2 ou 3 dias até 150 mg. A meia-vida é de 21 horas ( $\pm$  5 horas), aumentando com a idade. Assim, pode ser administrada em dose única, à noite, o que é interessante por seu efeito sedativo, que aparece já nos primeiros dias de uso. A ação antidepressiva pode demorar de 4 a 6 semanas para ocorrer.

A amitriptilina é empregada também no tratamento de dor crônica (incluindo enxaqueca), e a dose geralmente é menor que a utilizada para a depressão. Inicia-se com 12,5 mg e aumenta-se lentamente até 75 a 100 mg, se necessário. O efeito analgésico costuma surgir de 3 a 14 dias do início do uso e é independente da ação antidepressiva. No tratamento da enurese, a dose inicial média é de 12,5 mg.



### FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A amitriptilina promove a inibição da recaptação de noradrenalina e (mais fortemente) da serotonina, com ação importante também sobre receptores colinérgicos,  $\alpha$ -adrenérgicos e histaminérgicos tipo H1. Tem ação anticolinérgica (boca seca, visão borrada, taquicardia sinusal, constipação intestinal, retenção urinária, alterações da memória), anti-histamínica (sedação, ganho de peso) e bloqueio  $\alpha$ -adrenérgico (hipotensão postural, tonturas, taquicardia reflexa). Como é o antidepressivo com maior efeito anticolinérgico, tem maior probabilidade de desencadear *delirium*. O efeito analgésico dá-se pelo bloqueio dos canais de sódio, de forma semelhante aos anestésicos locais; e esse mesmo mecanismo provoca os efeitos adversos cardíacos. Em altas doses, tem efeitos antiarrítmicos (*quinidina-like*), atuando como um antagonista do sódio, impedindo sua entrada nas células do miocárdio e a despolarização, afetando a condução cardíaca. Como consequência, pode ser detectado no ECG um prolongamento dos intervalos PR e QT e um alargamento do complexo QRS, podendo agravar mais os bloqueios preexistentes. Por isso, é importante cautela ao prescrevê-la para pessoas com cardiopatias (particularmente bloqueios de ramo), como os idosos.<sup>1</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* boca seca, constipação intestinal, ganho de peso, hipotensão postural, sedação, tontura e visão borrada.

*Menos comuns:* acatisia, agranulocitose, alopecia, alucinações, alteração do paladar, amenorreia, aumento do apetite, calorões, cefaleia, ciclagem rápida, confusão, convulsão, coriza, *delirium*, desregulação da temperatura, diarreia, diminuição da libido, distonia, déficit cognitivo, de atenção e de memória, dermatite esfoliativa, desrealização, edema, eosinofilia, episódio dissociativo, eritema multiforme, estomatite, fadiga, fissura por doces, fotossensibilidade cutânea, galactorreia, ginecomastia, glaucoma, hipercinesia, hiperglicemia, hipertrofia prostática benigna, hipoglicemia, icterícia, íleo paralítico, impotência, leucocitose, leucopenia, náuseas, parestesias, pesadelos, prurido, queda de cabelo, *rash* cutâneo, redução do limiar convulsivo, retenção urinária, síndrome noradrenérgica precoce, sonhos bizarros, sonambulismo, sudorese, taquicardia, tiques, tremores finos, urticária, vertigens, virada maníaca, vômitos, xeroftalmia.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ TDM;<sup>1-6</sup>
- ▶ enurese noturna;<sup>7</sup>
- ▶ dor neuropática diabética;<sup>8</sup>
- ▶ dores neuropáticas periféricas;<sup>8</sup>
- ▶ NPH;<sup>8</sup>
- ▶ profilaxia de cefaleias tensionais;<sup>8</sup>
- ▶ profilaxia de enxaqueca.<sup>8,9</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ transtorno depressivo persistente (distímia);
- ▶ fibromialgia;
- ▶ dor facial idiopática;
- ▶ dor do membro fantasma;
- ▶ síndrome complexa regional;
- ▶ dor neuropática maligna;
- ▶ síndrome da ardência bucal;
- ▶ SCI (inclusive em adolescentes);
- ▶ cistite intersticial;
- ▶ náuseas e vômitos refratários;
- ▶ insônia;
- ▶ zumbido subjetivo.



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade ao fármaco;



- ▶ IAM recente (3 a 4 semanas);
- ▶ distúrbios de condução cardíaca;
- ▶ prostatismo ou retenção urinária;
- ▶ íleo paralítico;
- ▶ GAF;
- ▶ depressão bipolar sem uso de estabilizador do humor;
- ▶ uso concomitante de IMAOs (aguardar 14 dias de *wash-out* de IMAO para iniciar a amitriptilina).



Doses acima de 1 g de amitriptilina costumam ser tóxicas e podem ser fatais. A morte ocorre por arritmia cardíaca, hipotensão grave ou convulsões incontroláveis. Em superdosagem aguda, todos os sintomas surgem em 24 horas. Os efeitos antimuscarínicos são os principais e incluem diminuição das secreções (salivares, lacrimais e brônquicas), pele quente e seca, midríase, visão borrada, redução da motilidade intestinal e retenção urinária. Nessa situação, ocorre depressão do SNC, variando de sonolência a coma. Os pacientes também podem apresentar quadros de *delirium*: agitados, desorientados, delirantes e com confusão mental e, eventualmente, alucinações visuais. A cardiotoxicidade é muito perigosa, com arritmias (taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular ou fibrilação e vários graus de bloqueio cardíaco). A amitriptilina não é dializável.

## MANEJO

- ▶ Internar o paciente em um serviço de emergência. Se não ocorrerem alterações de consciência e do ECG (nas primeiras 6 horas), hipotensão ou convulsões, o paciente pode ser transferido para uma unidade psiquiátrica.
- ▶ Interromper o uso do antidepressivo.
- ▶ Evitar uso concomitante de APs (exceto para agitação grave, pois aumenta o estado de confusão, em vez de minimizá-lo, e diminui o limiar convulsivante).

Medidas a adotar:

- ▶ Realizar lavagem gástrica e usar carvão ativado em caso de ingestão recente (menos de 1 hora). A indução de vômito é contraindicada.
- ▶ No caso de consciência prejudicada (em especial com Escala de Glasgow  $< 8$ ), estabelecer via aérea.
- ▶ Monitorar as funções vitais (incluindo ECG), adotando medidas para mantê-las. Um intervalo QRS maior que 10 segundos pode ser a principal indicação de *overdose*.
- ▶ Completar o exame físico.
- ▶ Realizar testes laboratoriais, incluindo dosagem sérica de ADTs. Monitorar os níveis de eletrólitos e fazer as correções necessárias.
- ▶ A neostigmina é contraindicada se houver coma. Seu uso é controverso, pois pode aumentar o risco de crises convulsivas ou arritmias cardíacas graves. Usar de 1 a 2 mg, IV, lentamente, a cada 30 a 60 minutos, ou de 1 a 2 mg, IM, a cada 60 minutos.
- ▶ Na presença de hipotensão, manter o paciente em decúbito, com as pernas elevadas, e orientá-lo a levantar-se lentamente.
- ▶ Caso haja convulsões, usar diazepam EV e evitar uso de fenitoína.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Alguns estudos retrospectivos e relatos de caso associaram o uso de ADTs no primeiro trimestre de gestação ao surgimento de malformações em membros (redução do tamanho). No entanto, estudos em grandes populações e uma metanálise recente concluíram que não existe uma relação significativa entre o uso de ADTs e essas malformações. Nenhum estudo demonstrou associação significativa entre amitriptilina e malformações congênitas.<sup>1</sup> Por precaução, entretanto, deve-se evitar seu uso no primeiro trimestre. Em caso de depressões graves, é necessário avaliar sempre a relação risco-benefício.

O recém-nascido cuja mãe usou ADTs pode apresentar, por alguns dias, irritabilidade, hiperidrose, taquipneia, taquicardia e cianose. Por essa razão, tais medicamentos devem ser interrompidos de 2 a 3 semanas antes do parto.

Existem relatos de síndrome de retirada, cujos sintomas são irritabilidade, taquicardia, convulsões, hipotonia e dificuldade respiratória em recém-nascidos de mães expostas a ADTs. Também podem ocorrer sintomas anticolinérgicos, como obstrução intestinal e retenção urinária. Não foi observada relação entre o uso de ADTs e o déficit no desenvolvimento neuropsicomotor. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Relatos e estudos mostram que a presença de ADTs e/ou de seus metabólitos ativos é baixa no leite materno, sendo muitas vezes indetectável. A amitriptilina considerada relativamente segura durante a lactação.

## **CRIANÇAS**

Existem muito poucos estudos avaliando o uso da amitriptilina em crianças e adolescentes. Em crianças, os ADTs têm sido utilizados, principalmente, no controle da enurese noturna e no TDAH. Uma metanálise demonstrou que os ADTs não apresentam eficácia no tratamento do TDM em crianças.<sup>10</sup>

O relato de mortes súbitas em crianças durante o uso de ADTs (em especial desipramina) exige o máximo de cuidado em sua prescrição, sobretudo em virtude de seus efeitos cardíacos. Caso seja necessário o uso dessa classe de medicamentos, é recomendável realizar monitoramento cuidadoso em crianças (até 16 anos), principalmente se houver história familiar de cardiopatias e/ou morte súbita.

- ▶ Fazer uma avaliação cardiológica prévia com ECG basal.
- ▶ Realizar novo ECG a cada aumento da dose e quando for atingida a dose máxima.
- ▶ Recomendam-se, ainda, avaliações de rotina da PA.
- ▶ Se necessário, encaminhar a um cardiologista pediátrico.

O ajuste das doses pode ser mais difícil em adolescentes e crianças do que em adultos, devido à depuração mais rápida.

As doses iniciais são de 12,5 ou 25 mg/dia (em torno de 1 mg/kg), aumentando em 20 a 30% a cada 4 ou 5 dias. Quando forem atingidas doses de 3 mg/kg/dia, o nível sérico e um ECG devem ser obtidos. Se o paciente tolerar bem o medicamento e não houver alterações no ECG, um novo aumento da dose de 20 a 30% a cada 2 semanas pode ser feito. Em cada aumento, deve ser realizada a rotina descrita.

## IDOSOS

Evitar o uso da amitriptilina em idosos, pois é uma substância altamente hipotensora e com efeitos anticolinérgicos que podem produzir estados de confusão mental, sobretudo em pacientes com algum grau de demência, eventualmente *delirium*, ou agravar patologias cardíacas, constipação intestinal, quedas de pressão, borramento de visão ou problemas de próstata (hiperplasia).



## LABORATÓRIO

Efeitos favoráveis ocorrem com níveis entre 93 e 140 ng/mL de amitriptilina total: amitriptilina + nortriptilina. As dosagens devem ser obtidas entre 10 e 14 horas após a última dose ingerida. O paciente deve estar sob dose estável pelo menos há 5 dias. Níveis acima de 500 ng/mL representam risco de cardiotoxicidade ou revelam um paciente com metabolização lenta.

O monitoramento da concentração plasmática dos ADTs deve ser feito:

- ▶ sempre que a resposta terapêutica não tenha sido adequada;
- ▶ quando há suspeita de que o paciente não esteja tomando o medicamento;
- ▶ em crianças e idosos;
- ▶ em pacientes com doenças físicas significativas;
- ▶ quando ocorrem reações adversas graves, persistentes ou efeitos colaterais indesejáveis (possibilidade de ser um metabolizador lento – 7 a 10% da população caucasiana);
- ▶ em casos de *overdose*.



## PRECAUÇÕES

1. Alertar o paciente quanto à possibilidade de hipotensão, a qual é mais grave ao levantar-se pela manhã. Orientá-lo a levantar-se devagar e em etapas: primeiro,

sentando-se na cama durante 1 a 2 minutos; se estiver sentindo-se bem, ficar em pé, permanecendo parado por alguns segundos e, se realmente se sentir bem e não tiver tontura, começar a movimentar-se de forma lenta, evitando movimentos bruscos como levantar-se ou abaixar-se.

2. Lembrar que a amitriptilina pode reduzir os reflexos e a atenção. Tomar cuidado com atividades que exijam reflexos rápidos.
3. Esclarecer que, em geral, os efeitos colaterais mais comuns (boca seca, visão borrada, constipação intestinal, fadiga e hipotensão) desaparecem ou diminuem de intensidade depois de 2 a 4 semanas do início do uso. Ensinar como lidar com esses efeitos.
4. Evitar exposição demasiada ao sol. Podem ocorrer reações de fotossensibilidade.
5. Fazer um ECG sempre que houver necessidade de usar doses altas, sobretudo em idosos, em pessoas com suspeita de doença cardíaca e em crianças.
6. Pacientes com RS devem ser hospitalizados. Quando tratados ambulatoriamente, prescrever a menor quantidade possível e deixar sob os cuidados dos familiares, alertando-os sobre os possíveis riscos.
7. Se houver reações maníacas ou hipomaníacas, suspender o medicamento e iniciar a administração de um estabilizador do humor.
8. A amitriptilina pode produzir agravamento dos sintomas psicóticos em pessoas com esquizofrenia. Nesse caso, reduzir a dose e acrescentar ou aumentar a dose de um AP.
9. A amitriptilina deve ser usada com cautela em pacientes com história de convulsões, em pacientes com função hepática comprometida e naqueles com história de retenção urinária.
10. Sugere-se evitar o uso concomitante com ECT.
11. Não há necessidade de suspender a amitriptilina antes de anestesia.
12. Informar ao paciente que os efeitos terapêuticos podem demorar até 6 semanas para serem observados. Evitar suspender ou substituir o fármaco precocemente.
13. Os ADTs potencializam o efeito de substâncias depressoras do SNC (álcool, ansiolíticos, barbitúricos e narcóticos).

## REFERÊNCIAS

1. Frazer A. Antidepressants. J Clin Psychiatry. 1997;58(6):9-25. PMID [9227669]
2. Fangmann P, Assion H, Juckel G. Half a century of antidepressant drugs – on the

clinical introduction of monoaminine oxidase inhibitors, tricyclics, and tetracyclics. Part II: Tricyclics and tetracyclics. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(1):1-4. PMID [18204333]

3. Guaiana G, Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline for depression. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2007;(3):CD004186. PMID [17636748]

4. Barbui C, Guaiana G, Hotopf M. Amitriptyline for inpatients and SSRIs for outpatients with depression? Systematic review and meta-regression analysis. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37(3):93-7. PMID [15179966]

5. Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline v. the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomized controlled trials. *Br J Psychiatry*. 2001;178:129-44. PMID [11157426]

6. Leucht C, Huhn M, Leucht S. Amitriptyline versus placebo for major depressive disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD009138. PMID [23235671]

7. Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD002117. PMID [129117922]

8. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD008242. PMID [23235657]

9. Koch HJ, Jürgens TP. Antidepressants in long-term migraine prevention. *Drugs*. 2009;69(1):1-19. PMID [19192933]

10. Hazell P, Mirzaie M. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2013;6:CD002317. PMID [23780718]





# ARIPIPAZOL



**ABILIFY**  
15 mg



**ARISTAB**  
10 mg

## **ABILIFY (LAB. BRISTOL – MYERS SQUIBB DO BRASIL)**

- ▶ Caixas com 10 comprimidos de 10, 15 ou 20 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 15, 20 ou 30 mg.

## **ARISTAB (LAB. ACHÉ)**

- ▶ Caixas com 10 comprimidos de 10 ou 15 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 10, 15, 20 ou 30 mg.

## ARIPIPAZOL (LAB. ACHÉ E BIOSINTÉTICA)

► Caixas com 10 comprimidos de 10, 15, 20 ou 30 mg;



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O aripiprazol é um AP do grupo das quinolinonas, desenvolvido no início da década de 1990. É bem absorvido por VO, atingindo picos máximos de concentração plasmática de 3 a 5 horas após sua ingestão, com uma biodisponibilidade de 87%. A alimentação não interfere em sua absorção, embora possa retardar em 3 horas a concentração máxima. A **concentração plasmática estável** é atingida **após 14 dias** de administração. O aripiprazol e seu metabólito ativo, o deidro-aripiprazol, têm meia-vida longa, de 75 e 94 horas, respectivamente. Ambos ligam-se em mais de 99% a proteínas plasmáticas, sobretudo à albumina. O aripiprazol sofre extensa metabolização hepática por meio de duas isoenzimas do **citocromo P450**, a **CYP2D6** e a **CYP3A4**. A farmacocinética da dose única de 15 mg não é alterada pela idade nem pela disfunção hepática ou renal. Ele não inibe nem induz a isoenzima CYP2D6.

Um ensaio clínico publicado em 2007 por McEvoy e colaboradores,<sup>1</sup> envolvendo 420 sujeitos, testou doses de 10, 15 e 20 mg de aripiprazol comparadas com placebo. Todas as doses foram efetivas e bem toleradas em pacientes internados com exacerbação aguda da esquizofrenia.

A efetividade e a eficácia do aripiprazol têm sido verificadas em diversos estudos. Em 2003, Kasper e colaboradores<sup>2</sup> trataram 1.294 pessoas com esquizofrenia não refratária, com sintomas agudos, utilizando haloperidol 10 mg ou aripiprazol 30 mg, com seguimento previsto de 52 semanas. Entre elas, apenas 38% chegaram ao fim do estudo. Os pesquisadores concluíram que o aripiprazol tem eficácia comparável à do haloperidol em longo prazo, apresentando melhor tolerabilidade pela menor ocorrência de ECEs.<sup>2</sup>

Em uma revisão dos ensaios clínicos comparados com placebo, o aripiprazol se mostrou útil para o tratamento da esquizofrenia e apresentou **baixos riscos** para **hiperprolactinemia** e **prolongamento do intervalo QT**. Na mais recente revisão feita pela Cochrane, quando o aripiprazol foi comparado a outros APAs, não foram vistas diferenças na redução dos sintomas quando comparado à clozapina, à quetiapina, à

ziprasidona e à olanzapina. Quando comparado à risperidona, observou-se que o aripiprazol está relacionado a maior diminuição dos sintomas e menor perfil de ECEs. Contudo, os autores afirmam que essas comparações são limitadas, em vista dos diversos problemas encontrados nos estudos avaliados.<sup>3</sup>

O aripiprazol foi aprovado pela FDA para manejo da **mania aguda** e tratamento de **manutenção do TB**. Uma recente metanálise com mais de 2 mil pacientes mostrou que o aripiprazol em monoterapia é eficaz em reduzir sintomas maníacos quando comparado a placebo. Nesse estudo, o NNT foi de 6 para resposta e 14 para remissão. Em média, a **resposta** iniciou no terceiro dia de tratamento.<sup>4</sup> Em outro estudo, pacientes em mania que não responderam ao lítio e ao AVP em monoterapia tiveram maior resposta quando houve associação do aripiprazol como tratamento adjuvante.<sup>5</sup>

Já os estudos com depressão bipolar não sinalizaram resultados favoráveis do fármaco em monoterapia, e poucos estudos avaliaram o uso como adjuvante no tratamento da depressão bipolar.<sup>6,7</sup> Pacientes com diagnóstico de depressão unipolar resistente tiveram melhora quando o aripiprazol foi associado ao antidepressivo.<sup>8</sup>

O *guideline* canadense para tratamento de TB (CANMAT) inclui o aripiprazol como primeira linha em monoterapia e tratamento adjuvante de episódios maníacos. Outros estudos demonstraram que o aripiprazol é um medicamento bem tolerado, com menor ganho de peso, prolongamento do intervalo QT e hiperprolactinemia, diferindo, portanto, de outros APSGs em relação ao perfil de efeitos colaterais.<sup>9</sup>

A dose recomendada para tratamento de **TB e esquizofrenia** em adultos e em adolescentes é de **10 a 30 mg, 1 vez ao dia**. Em adultos, pode-se iniciar o medicamento com **doses de 10 a 15 mg/dia**, devendo-se **esperar cerca de 2 semanas para aumentar** a dose. Em crianças e em adolescentes, e para tratamento adjuvante, a dosagem inicial deve ser mais baixa. É sugerido iniciar com 2 mg, essa apresentação, porém, não é vendida no Brasil. Para tratamento de irritabilidade no TEA e tratamento adjuvante da depressão, a dose recomendada é de 5 a 10 mg.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O aripiprazol é considerado o protótipo da terceira geração de APs, os chamados

estabilizadores do sistema dopamina-serotonina. Seu efeito AP ocorreria pelo agonismo parcial dos receptores dopaminérgicos  $D_2$  e serotoninérgicos  $5-HT_{1A}$ , além do antagonismo dos receptores  $5-HT_2$ .<sup>2</sup>

Apresenta-se como um antagonista dos receptores  $D_2$  em áreas de altos níveis de dopamina, como a via mesolímbica, melhorando os sintomas positivos da esquizofrenia. Todavia, sua atividade como agonista parcial dos receptores  $D_2$  na via mesocortical pode causar aumento da neurotransmissão quando a via estiver hipoativa, agindo, desse modo, sobre os sintomas negativos e cognitivos. De modo análogo, ao estabilizar o sistema dopamina-serotonina nas vias nigroestriatal e tuberoinfundibular, preserva a função fisiológica dos neurônios dopaminérgicos que regulam os movimentos e a prolactina, ocasionando a baixa incidência de ECEs e hiperprolactinemia. Apresenta afinidade com outros receptores, incluindo  $D_3$ ,  $D_4$ ,  $5HT_{2C}$ ,  $5-HT_7$ ,  $\alpha 1$ -adrenérgico e  $H_1$ ; o que explica a presença de efeitos colaterais, tais como sonolência, cefaleia, sintomas gastrintestinais e hipotensão ortostática.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* acatisia, agitação, ansiedade, cefaleia, constipação, dispepsia, fadiga, febre, ganho de peso, hipotensão ortostática, insônia, letargia, náusea, sialorreia, ECEs, sonolência, tontura, tremor, visão borrada e vômitos.

*Menos comuns:* agranulocitose, alopecia, alteração da marcha, anemia, anorexia, aumento do apetite, aumento do intervalo QT, aumento das transaminases hepáticas (rara), aumento da fosfatase alcalina, aumento de CK, bradicardia, câibras, convulsões, confusão, conjuntivite, crises oculogíricas, depressão, discinesia tardia, dismenorreia, dispneia, distonia, dor de ouvido, dor no peito, edema periférico, equimoses, fotossensibilidade, hiper-reflexia, hipertensão, hiponatremia, hipoglicemia, hipotensão, hipotonia, hostilidade, ideação suicida, incontinência urinária, leucopenia, nervosismo, perda de peso, pele seca, pneumonia, prejuízo da memória, prurido, rash cutâneo, reação maníaca, rabdomiólise, retardo do pensamento, rigidez cervical, rinite, sudorese, ECEs, sintomas obsessivo-compulsivos, taquicardia e tosse.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ esquizofrenia;
- ▶ transtorno esquizoafetivo;
- ▶ TB: monoterapia em quadros maníacos e mistos no tratamento agudo e de manutenção; tratamento adjuvante com lítio e AVP em quadros maníacos;
- ▶ depressão unipolar: tratamento adjuvante;
- ▶ TEA.

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ TOC: tratamento adjuvante;
- ▶ transtorno de Tourette.



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade ao fármaco;
- ▶ gravidez.



## INTOXICAÇÃO

Os principais sintomas observados na superdosagem foram sonolência e vômitos. Outras manifestações incluem acidose, agitação, aumento de TGO/AST, FA, bradicardia, coma, convulsão, aumento de CK, depressão do sensório, hipocalemia,

hipertensão, prolongamento de QRS e intervalo QT. Não há informação específica para manejo da intoxicação por aripiprazol. Sugere-se acompanhamento do intervalo QT por meio de ECG. Medidas gerais de suporte devem ser adotadas. O uso de carvão ativado até 1 hora após a ingestão do aripiprazol pode reduzir a concentração plasmática em 50%. A hemodiálise parece não ser útil, pois o medicamento circula associado a proteínas.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS



## **GESTAÇÃO**

Há evidência de teratogenicidade em animais. Não há estudos adequados e bem controlados que garantam a segurança do uso do aripiprazol em gestantes. O aripiprazol só deve ser utilizado quando o benefício potencial ultrapassar os riscos para o feto. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Há excreção do aripiprazol no leite durante a lactação tanto em modelos animais como em humanos. O uso não é recomendado em mulheres que amamentam.<sup>10</sup>

## **CRIANÇAS**

A eficácia já foi demonstrada para tratamento de TB e esquizofrenia em adolescentes e de sintomas de irritabilidade em crianças com TEA, mostrando-se um medicamento relativamente seguro para uso nessa população.

## IDOSOS

Não é necessário ajuste de dose em função da idade. É contraindicado em pacientes com demência do tipo Alzheimer em função do documentado aumento de mortalidade.



## LABORATÓRIO

Não foram encontradas alterações nos exames de bioquímica, hematologia ou urina. Não foram observadas alterações significativas no ECG.



## PRECAUÇÕES

1. O aripiprazol está associado a **hipotensão ortostática** e, dessa forma, deve ser utilizado com cautela em pacientes com DCV ou cerebrovascular e naqueles cujas condições predisponham à hipotensão, tais como uso de medicamentos anti-hipertensivos e desidratação.
2. Deve ser administrado com cuidado em pacientes com história de convulsão, pois pode reduzir o limiar convulsivo.
3. A dismotilidade do esôfago pode estar associada ao uso de APs. O aripiprazol, assim como outros APs, deve ser usado cuidadosamente em pacientes com risco de pneumonia aspirativa.
4. Idosos com psicose relacionada à demência tratados com APs têm maior risco de morte por AVC em comparação ao tratamento com placebo. O aripiprazol não é aprovado para pacientes com demência.
5. É necessário o monitoramento periódico da glicemia em diabéticos ou indivíduos sob risco de desenvolvê-la.
6. Assim como outros APs, o aripiprazol pode causar SNM.
7. Mesmo raros, efeitos colaterais como leucopenia, neutropenia e agranulocitose

podem ocorrer.

## REFERÊNCIAS

1. McEvoy JP, Daniel DG, Carson WH Jr, McQuade RD, Marcus RN. A randomized, double-blind, placebo-controlled, study of the efficacy and safety of aripiprazole 10, 15 or 20 mg/day for the treatment of patients with acute exacerbations of schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2007;41(11):895-905. PMID [17631314]
2. Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, Saha A, Carson WH, Ali M, et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2003;6(4):325-37. PMID [14609439]
3. Khanna P, Suo T, Komossa K, Ma H, Rummel-Kluge C, El-Sayeh HG, et al . Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD006569. PMID [24385408]
4. Fountoulakis KN, Vieta E, Schmidt F. Aripiprazole monotherapy in the treatment of bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2011;133(3):361-70. PMID [21040979]
5. Vieta E, T'Joen C, McQuade RD, Carson WH Jr, Marcus RN, Sanchez R, et al. Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* 2008;165(10):1316-25. PMID [18381903]
6. Thase ME, Jonas A, Khan A, Bowden CL, Wu X, McQuade RD, et al. Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(1):13-20. PMID [18204335]
7. Selle V, Schalkwijk S, Vazquez GH, Baldessarini RJ. Treatments for acute bipolar depression: meta-analyses of placebo-controlled, monotherapy trials of anticonvulsants, lithium and antipsychotics. *Pharmacopsychiatry.* 2014;47(2):43-52. PMID [24549862]
8. Stewart TD, Hatch A, Largay K, Sheehan JJ, Marler SV, Berman RM, et al . Effect of symptom severity on efficacy and safety of aripiprazole adjunctive to antidepressant monotherapy in major depressive disorder: a pooled analysis. *J Affect Disord.* 2014;162:20-25. PMID [24766999]
9. Fountoulakis KN, Vieta E. Efficacy and safety of aripiprazole in the treatment of bipolar disorder: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry.* 2009;8:16. PMID [19635147]
10. Nordeng H, Gjerdalen G, Brede WR, Michelsen LS, Spigset O. Transfer of

aripiprazole to breast milk: a case report. J Clin Psychopharmacol. 2014;34(2):275-5..  
PMID [24525645].



# ARMODAFINIL

## NUVIGIL (LAB. CEPHALON)

► Caixas com 30 comprimidos de 50, 150, 200 ou 250 mg.

Obs.: Não comercializado no Brasil.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O armodafinil é um agente promotor de vigília administrado oralmente. Trata-se de um R-enantiômero do modafinil, que é uma mistura 1:1 dos enantiômeros R e S. Dados específicos sobre a ligação do armodafinil a proteínas não estão disponíveis, mas o potencial para interações com drogas altamente ligadas a proteínas é considerado mínimo. Da mesma forma, dados sobre sua metabolização não estão disponíveis, mas espera-se comportamento semelhante ao do modafinil. Sua meia-vida é de aproximadamente 15 horas (um pouco superior à do modafinil, devido ao maior *clearance* do enantiômero-S). Níveis plasmáticos estáveis são alcançados em 7 dias de uso, e as concentrações plasmáticas máximas são atingidas em cerca de 2 horas após a ingestão em jejum (2 a 4 horas a mais, se ingerido com alimentos).<sup>1-3</sup> Dados *in vitro* demonstram que o armodafinil induz fracamente o CYP1A2 e, possivelmente, também o CYP3A, de forma dependente da concentração plasmática. Além disso, a atividade do CYP2C19 é reversivelmente inibida.<sup>3</sup>

A eficácia do armodafinil em promover a vigília foi estabelecida nos seguintes distúrbios do sono: SAOS, narcolepsia e transtorno do sono-vigília do ritmo circadiano em trabalhadores com mudanças de turno.<sup>4-6</sup>

A dose recomendada para pacientes com SAOS ou narcolepsia é de 150 a 250 mg 1 vez ao dia pela manhã. Em pacientes com SAOS, doses únicas de até 250 mg/dia foram

bem toleradas, mas não há evidência consistente de que doses superiores apresentem benefícios adicionais. A dose recomendada para pacientes com transtorno do sono-vigília do ritmo circadiano é de 150 mg, administrada diariamente cerca de 1 hora antes do início do turno de trabalho.<sup>7</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O mecanismo por meio do qual o armodafinil atua é desconhecido, mas o fármaco apresenta propriedades semelhantes às do modafinil. É um agonista indireto do receptor de dopamina; *in vitro*, liga-se ao DAT e inibe sua recaptação. Para o modafinil, essa atividade tem sido associada *in vivo* com o aumento dos níveis de dopamina extracelular em algumas regiões do cérebro de animais. Em ratos geneticamente modificados sem o DAT, o modafinil não promoveu a vigília, sugerindo que essa atividade seja DAT-dependente. Entretanto, os efeitos de promoção da vigília do modafinil, ao contrário daqueles de anfetaminas, não foram antagonizados em ratos pelo haloperidol (antagonista do receptor de dopamina).<sup>1</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* ansiedade, boca seca, diarreia, dor de cabeça, náusea, tontura e insônia.

*Menos comuns:* agitação, alergia sazonal, anorexia, constipação, depressão, dermatite de contato, desatenção, dispepsia, dispneia, dor abdominal, enxaqueca, fadiga, hiperidrose, irritabilidade, nervosismo, palpitação, parestesias, poliúria, *rash* cutâneo, sede, sintomas gripais, sintomas psiquiátricos (mania, delírios, alucinações, ideação suicida e agressão), taquicardia, tremor, vômito.





## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ apneia obstrutiva do sono;<sup>4</sup>
- ▶ narcolepsia;<sup>5</sup>
- ▶ transtorno do sono-vigília do ritmo circadiano em trabalhadores com troca de turnos.<sup>6</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ tratamento do *jet lag*;<sup>8</sup>
- ▶ coadjuvante no tratamento da depressão bipolar e unipolar;<sup>9</sup>
- ▶ sintomas negativos da esquizofrenia;<sup>10</sup>
- ▶ melhora cognitiva em pacientes com EM;
- ▶ tratamento da fadiga em pacientes com HIV/HCV.



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTA**

- ▶ Hipersensibilidade conhecida ao modafinil ou ao armodafinil.

## RELATIVAS

- ▶ Hipertrofia ventricular esquerda;
- ▶ prolapso de válvula mitral;
- ▶ HAS;
- ▶ arritmias;
- ▶ comprometimento grave da função hepática.



## INTOXICAÇÃO

Os sintomas de intoxicação de armodafinil são provavelmente similares aos do modafinil (excitação, agitação, insônia e elevações leves ou moderadas nos parâmetros hemodinâmicos). Não há relato de casos fatais por *overdose* de modafinil isoladamente em doses de até 12 g. Não existe um antídoto específico para seus efeitos. *Overdoses* devem ser acompanhadas com medidas de suporte, entre elas monitoramento cardiovascular. Se não houver contraindicações, êmese induzida ou lavagem gástrica devem ser consideradas. Não existem dados que sugiram a utilidade de diálise ou acidificação/alcalinização urinária.<sup>7</sup>



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Não existem estudos adequados e bem controlados sobre armodafinil em gestantes. Restrição do crescimento intrauterino e aborto espontâneo foram relatados. A administração oral de armodafinil (60, 200 ou 600 mg/kg/dia) em ratas grávidas (em toda a organogênese) resultou em aumento da incidência de variações viscerais e esqueléticas fetais e em diminuição do peso corporal fetal na maior dose. Deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco para o feto. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Não se sabe se o armodafinil ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Deve-se ter cuidado na administração em lactantes.

## **CRIANÇAS**

O armodafinil não foi estudado em pacientes pediátricos em nenhum ambiente e não é aprovado para uso em crianças.

## IDOSOS

Deve-se considerar o uso de doses mais baixas e um acompanhamento rigoroso em pacientes geriátricos.



## PRECAUÇÕES

1. O armodafinil interage com anticoncepcionais hormonais, ocasionando perda do efeito contraceptivo. Outro método contraceptivo deve ser associado até 1 mês após o término do uso do medicamento.
2. Os casos de erupções cutâneas graves (síndrome de Stevens-Johnson) semelhantes aos observados com modafinil foram relatados em adultos. O medicamento deve ser interrompido ao primeiro sinal de *rash* cutâneo, a menos que a lesão seja claramente não relacionada ao fármaco.
3. A monitoração da frequência cardíaca e da PA deve ser realizada, uma vez que podem ocorrer aumentos.
4. Recomenda-se evitar o uso do armodafinil em pacientes com história de hipertrofia ventricular esquerda ou em pacientes com prolapso de válvula mitral que desenvolveram síndrome do prolapso da válvula mitral após o uso de estimulantes do SNC.
5. Podem ocorrer aumentos nos níveis de  $\gamma$ -GT e fosfatase alcalina.
6. Provavelmente seu potencial de abuso seja semelhante ao do modafinil.
7. Em pacientes com comprometimento grave da função hepática (com ou sem cirrose) e em idosos, a dose deve ser reduzida.

## REFERÊNCIAS

1. Loland CJ, Mereu M, Okunola OM, Cao J, Prisinzano TE, Mazier S, et al. R-modafinil (armodafinil): a unique dopamine uptake inhibitor and potential medication for psychostimulant abuse. Biol Psychiatry. 2012;72(5):405-13. PMID [22537794]
2. Darwish M, Kirby M, Hellriegel ET, Yang R, Robertson P Jr. Pharmacokinetic profile of armodafinil in healthy subjects: pooled analysis of data from three randomized studies. Clin Drug Investig. 2009;29(2):87-100. PMID [19133704]

3. Darwish M, Kirby M, Robertson P Jr, Hellriegel ET. Interaction profile of armodafinil with medications metabolized by cytochrome P450 enzymes 1A2, 3A4 and 2C19 in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(1):61-74. PMID [18076219]
4. Roth T, White D, Schmidt-Nowara W, Wesnes KA, Niebler G, Arora S, et al. Effects of armodafinil in the treatment of residual excessive sleepiness associated with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a 12-week, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study in nCPAP-adherent adults. *Clin Ther*. 2006;28(5):689-706. PMID [16861091]
5. Harsh JR, Hayduk R, Rosenberg R, Wesnes KA, Walsh JK, Arora S, et al. The efficacy and safety of armodafinil as treatment for adults with excessive sleepiness associated with narcolepsy. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(4):761-74. PMID [16684437]
6. Czeisler CA, Walsh JK, Wesnes KA, Arora S, Roth T. Armodafinil for treatment of excessive sleepiness associated with shift work disorder: a randomized controlled study. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(11):958-72. PMID [19880686]
7. Physician Assistants Prescribing Reference. Nuvigil. JAAPA. 2009;22(9):1-8 [capturado em 10 dez. 2014]. Disponível em: [http://www.nuvigil.com/PDF/Full\\_Prescribing\\_Information.pdf](http://www.nuvigil.com/PDF/Full_Prescribing_Information.pdf)
8. Rosenberg RP, Bogan RK, Tiller JM, Yang R, Youakim JM, Earl CQ, et al. A phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study of armodafinil for excessive sleepiness associated with jet lag disorder. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85(7):630-8. PMID [20530317]
9. Goss AJ, Kaser M, Costafreda SG, Sahakian BJ, Fu CH. Modafinil augmentation therapy in unipolar and bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(11):1101-7. PMID [24330897]
10. Bobo WV, Woodward ND, Sim MY, Jayathilake K, Meltzer HY. The effect of adjunctive armodafinil on cognitive performance and psychopathology in antipsychotic-treated patients with schizophrenia/schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res*. 2011;130(1-3):106-13. PMID [21641776]





# ASENAPINA

## SAPHRIS (LAB. SCHERING-PLOUGH)

► Caixas com 20 ou 60 comprimidos sublinguais de 5 ou 10 mg.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A asenapina é o único AP disponível para comercialização que é absorvido primariamente na mucosa oral, com picos de concentração plasmática entre 0,5 e 1,5 hora. Embora desenvolvido para administração sublingual, o medicamento é bem absorvido em toda a cavidade oral; mas caso o cp seja engolido, a biodisponibilidade é reduzida a menos de 2%, em virtude do alto metabolismo de primeira passagem. Os cp, portanto, não devem ser mastigados ou deglutidos. O ideal é evitar alimentos ou líquidos no período de 10 minutos após a administração. Quando utilizada em associação com outros medicamentos, a asenapina deve ser tomada por último. Apresenta biodisponibilidade absoluta, via sublingual, de 35%. Liga-se fortemente (95%) às proteínas plasmáticas, incluindo a albumina e a  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida, e é extensivamente metabolizada pelo fígado. As principais vias metabólicas são a glicorunidação direta, a oxidação e a desmetilação, mediadas pelo citocromo P450 (principalmente o CYP1A2, com contribuições do 2D6 e 3A4). A asenapina é um fraco inibidor do CYP2D6 e não causou indução das atividades do CYP1A2 ou CYP3A4 em culturas de hepatócitos humanos. A meia-vida da asenapina é de aproximadamente 24 horas. O estado de equilíbrio é alcançado, em geral, em 3 dias. Aproximadamente 50% do medicamento é excretado por via renal, e 40%, por via fecal.<sup>1,2</sup>

A asenapina está aprovada para o tratamento agudo e de manutenção da esquizofrenia e para o tratamento de episódios maníacos e mistos do TB. Dois ECRs demonstraram a eficácia da asenapina no tratamento agudo da esquizofrenia, um com 458 e outro com

182 pacientes randomizados.<sup>3,4</sup> Em ambos, a asenapina foi superior ao placebo no que se refere ao desfecho primário, que era a mudança na pontuação da PANSS em relação ao início do tratamento. Como tratamento de manutenção da esquizofrenia, a eficácia da asenapina foi constatada em um ensaio clínico duplo-cego e controlado por placebo com 26 semanas de duração.<sup>5</sup>

Dois ECRs, duplos-cegos, com duração de 3 semanas e desenhos idênticos, demonstraram a eficácia da asenapina em monoterapia para o tratamento agudo do episódio maníaco.<sup>6,7</sup> Em ambos os estudos, 488 pacientes foram medicados. Eles receberam asenapina, cuja dose variou entre 5 e 10 mg 2 vezes ao dia; olanzapina, cuja dose diária variou entre 5 e 20 mg; ou placebo. Nos 2 estudos, o desfecho primário era a mudança na pontuação da YMRS em relação ao início do tratamento. Tanto a asenapina como a olanzapina, observadas a partir do segundo dia de tratamento, foram significativamente superiores ao placebo nesse desfecho, com melhoras nos sintomas maníacos.

A diretriz conjunta publicada em 2013 pela CANMAT e pela ISBD colocou tanto a monoterapia com asenapina como a associação de asenapina com lítio ou divalproato como tratamentos de primeira linha do episódio maníaco agudo. Em relação ao tratamento de manutenção do TB, essa diretriz colocou a asenapina (tanto em monoterapia como em associação) como opção de terceira linha.<sup>8</sup>

A asenapina tem um perfil de efeitos colaterais favorável. Em uma recente metanálise de 212 ensaios clínicos que comparou a tolerabilidade de 15 APs no tratamento da esquizofrenia, a asenapina demonstrou causar menos ECEs que o haloperidol, a clorpromazina e a risperidona; menos ganho de peso que a clorpromazina, a risperidona, a quetiapina e a olanzapina; e menos aumento da prolactina que o haloperidol, a clorpromazina, a risperidona e a olanzapina. Causou, entretanto, mais alargamento de QTc que essas 5 substâncias.<sup>9</sup>

No tratamento da esquizofrenia em monoterapia e no tratamento dos episódios maníacos ou mistos do TB, quando associada ao lítio ou ao AVP, a dose inicial recomendada de asenapina é de 5 mg, 2 vezes ao dia, podendo ser aumentada para 10 mg, 2 vezes ao dia, de acordo com a resposta e a tolerabilidade do paciente. No tratamento dos episódios maníacos ou mistos do TB, a dose inicial recomendada em monoterapia é de 10 mg, 2 vezes ao dia. A dose pode ser reduzida para 5 mg, 2 vezes ao dia, de acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade do paciente. As doses devem ser tomadas pela manhã e à noite.<sup>1,2</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O perfil farmacológico da asenapina exibe alta afinidade com receptores serotoninérgicos (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>), dopaminérgicos (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> e D<sub>4</sub>), noradrenérgicos ( $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ ) e histaminérgicos (H<sub>1</sub>), apresentando ação antagonista em todos eles. Não apresenta atividade significativa em receptores colinérgicos muscarínicos. Sugere-se que a eficácia da asenapina seja mediada pela combinação da atividade antagonista em receptores D<sub>2</sub> e 5-HT<sub>2A</sub>.<sup>2</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* cefaleia, ganho de peso, hipertrigliceridemia, hipoestesia oral, insônia, sonolência, tontura.

*Menos comuns:* acatisia, alargamento de QTc, alteração no paladar, anafilaxia, anemia, angioedema, ansiedade, artralgia, aumento do apetite, aumento das transaminases, bloqueio de ramo temporário, bradicardia, constipação, convulsões, depressão, desconforto abdominal, dislipidemia, dismotilidade do esôfago, dispepsia, distonia, dor de dente, dor nas extremidades, ECEs, edema periférico, fadiga, hiperglicemia, hiperprolactinemia, hipersensibilidade, hipertensão, hipoestesia, hiponatremia, hipotensão, irritabilidade, lesões na mucosa, leucopenia, neutropenia, perturbações da acomodação ocular, salivação, síncope, SNM, taquicardia, trombocitopenia, vômito, xerostomia.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ tratamento agudo da esquizofrenia;<sup>3,4</sup>
- ▶ tratamento de manutenção da esquizofrenia;<sup>5</sup>
- ▶ tratamento agudo dos episódios mistos e maníacos relacionados ao TB.<sup>6,7</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade à asenapina ou a quaisquer dos componentes da fórmula.



## INTOXICAÇÃO

Foram relatados alguns casos de superdosagem durante estudos de desenvolvimento da asenapina. As doses estimadas referidas foram entre 15 e 400 mg. Na maioria dos casos, não ficou claro se a asenapina foi tomada por via sublingual. As reações adversas relacionadas às superdosagens foram agitação, confusão, acatisia, distonia orofacial, sedação e alterações do ECG. No caso de intoxicação por VO, no lugar da via sublingual, o paciente será relativamente menos exposto à asenapina, pois a biodisponibilidade do medicamento por aquela via é menor que 2%.<sup>2</sup>

## MANEJO

Não há antídoto específico para a asenapina. Um ECG deve ser obtido, e medidas de suporte geral, como manutenção das vias aéreas, adequada ventilação e oxigenação, devem ser realizadas. A hipotensão e o choque hipovolêmico devem ser tratados com fluidos IVs ou agentes simpatomiméticos (adrenalina e dopamina não devem ser utilizadas, uma vez que a estimulação  $\beta$ -adrenérgica pode piorar a hipotensão diante do bloqueio  $\alpha$  causado pela asenapina). No caso de ECEs graves, medicação anticolinérgica deve ser administrada. Estreita supervisão médica e monitoração devem continuar até que o paciente se recupere.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

A asenapina não foi teratogênica em estudos com animais. Contudo, não há estudos que avaliem seu uso durante a gravidez. Efeitos não teratogênicos associados ao uso de APs durante a gestação levaram a FDA a incluir um alerta para o uso durante o terceiro trimestre, o qual esteve associado a ECEs e de abstinência. Assim, sua administração nessa situação deve ter avaliação clínica criteriosa quanto aos prováveis riscos e benefícios. Categoria C da FDA.<sup>2</sup>

## **LACTAÇÃO**

A asenapina é excretada no leite de ratos durante o aleitamento. Não há informações se a asenapina ou seus metabólitos são excretados no leite humano. É recomendado que as mulheres que estejam em tratamento com o fármaco não amamentem.

## **CRIANÇAS**

A segurança e a eficácia do uso da asenapina em pacientes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.



## **IDOSOS**

Deve ser utilizada com cautela em idosos. Apesar de um aumento nas concentrações em relação a adultos jovens, a asenapina foi geralmente bem tolerada. Os efeitos adversos mais frequentes nessa população foram cefaleia, aumento dos níveis pressóricos e sonolência. Não há necessidade de ajuste das doses em idosos.



## **LABORATÓRIO**

Aumento transitório e assintomático nos níveis das transaminases hepáticas tem sido relatado, principalmente no início do tratamento com asenapina. Antes do início da administração e periodicamente durante o tratamento recomenda-se solicitar hemograma, glicose de jejum, hemoglobina glicada, colesterol total e frações, triglicerídeos, transaminases, prolactina e ECG.<sup>2</sup>



## **PRECAUÇÕES**

1. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal. Não existe experiência na utilização da asenapina em pacientes com comprometimento renal com uma depuração de creatinina inferior a 15 mL/min.<sup>10</sup>
2. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento hepático leve (Classe A de Child-Pugh) ou moderado (Classe B de Child-Pugh). Em pacientes com comprometimento hepático grave (Classe C de Child-Pugh), foi observado um aumento de 7 vezes na exposição à asenapina, portanto, seu uso não é recomendado.<sup>10</sup>
3. Em alguns ensaios clínicos, foram ocasionalmente relatados casos de convulsão durante o tratamento com asenapina. Deve-se ter cautela na utilização desse fármaco em pacientes com antecedentes de crises epiléticas ou que tenham situações clínicas associadas a convulsões.

4. A asenapina pode induzir hipotensão ortostática e síncope, principalmente no início do tratamento. Deve, portanto, ser utilizada com cautela em pacientes idosos e naqueles com DCV, cerebrovascular ou situações clínicas associadas a hipotensão.
5. A asenapina não parece estar associada a aumentos clinicamente relevantes no intervalo QT. No entanto, deve-se ter precaução quando é prescrita para pacientes com DCV conhecida, história familiar de prolongamento do intervalo QT ou durante a utilização concomitante com outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT.
6. A dismotilidade do esôfago pode estar associada ao uso de APs. Foram ocasionalmente referidos casos de disfagia associados ao uso da asenapina. Ela deve ser utilizada com cautela em pacientes com risco de pneumonia aspirativa.
7. É necessário o monitoramento periódico da glicemia em diabéticos ou indivíduos com fatores de risco para o desenvolvimento de DM.
8. Tendo em vista um aumento da mortalidade associado ao uso de APAs em idosos com psicose relacionada a quadros demenciais, a utilização da asenapina não é recomendada nesses casos.
9. Casos de reações de hipersensibilidade grave, tais como angioedema e anafilaxia, têm sido relatados em pacientes utilizando asenapina.

## REFERÊNCIAS

1. Citrome L. Asenapine for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the efficacy and safety profile for this newly approved sublingually absorbed second-generation antipsychotic. *Int J Clin Pract*. 2009;63(12):1762-84. PMID [19840150]
2. Food and Drug Administration (U.S). Saphris (asenapine) sublingual tablets:. briefing book. [Silver Spring: FDA], 2009 [capturado em 10 dez 2014]. Disponível em: <http://www.fda.gov>
3. Kane JM, Cohen M, Zhao J, Alphas L, Panagides J. Efficacy and safety of asenapine in a placebo- and haloperidol-controlled trial in patients with acute exacerbation of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 2010;30(2):106-15. PMID [20520283]
4. Potkin SG, Cohen M, Panagides J. Efficacy and tolerability of asenapine in acute schizophrenia: a placebo- and risperidone-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 2007;68(10):1492-500. PMID [17960962]
5. Kane JM, Mackle M, Snow-Adami L, Zhao J, Szegedi A, Panagides J. A randomized placebo-controlled trial of asenapine for the prevention of relapse of schizophrenia

after long-term treatment. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(3):349-55. PMID [21367356]

6. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphas L, Macek TA, Panagides J. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disord*. 2009; 11:673–686. PMID [19839993]

7. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphas L, Macek TA, Panagides J. Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Affect Disord*. 2010; 122:27-38. PMID [20096936]

8. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*. 2013;15(1):1-44. PMID [23237061]

9. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951-62. PMID [23810019]

10. Peeters P, Bockbrader H, Spaans E, Dogterom P, Lasseter K, Marbury T, et al. Asenapine pharmacokinetics in hepatic and renal impairment. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(7):471-81. PMID [21651314]



# ATOMOXETINA

## STRATTERA (LAB. ELI LILLY)

► Embalagens com 30 cápsulas de 10, 18, 25, 40, 60, 80 ou 100 mg.

Obs.: Não está disponível no Brasil.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A atomoxetina é rápida e bem absorvida após a administração oral, e a presença de alimentos não afeta sua absorção, apresentando uma biodisponibilidade de 68%. O pico plasmático é atingido em 1 a 2 horas. Em concentrações terapêuticas, 98% do fármaco liga-se às proteínas plasmáticas. Apresenta um volume de distribuição entre 0,8 e 1 kg. A atomoxetina é metabolizada no fígado por intermédio da isoenzima CYP2D6 em 4-hidroxiatomoxetina (metabólito ativo sem importância clínica), que posteriormente é metabolizada em N-desmetilatomoxetina (inativo). Esses metabólitos são glicoronizados e eliminados na urina (80%) e, em menores proporções, nas fezes (17%). Menos de 3% deles são eliminados, inalterados, nas fezes. A meia-vida é de aproximadamente 5 horas. A atomoxetina não interfere no sistema microssomal hepático. Essa característica proporciona a ela um baixo potencial de interações medicamentosas.<sup>1,2</sup>

Diversos estudos comprovaram a eficácia da atomoxetina no tratamento dos sintomas do TDAH tanto em crianças e adolescentes como em adultos.<sup>3-10</sup> Uma extensa metanálise concluiu que o TE do tratamento é médio e que 40% das crianças e adolescentes tratados permanecem com sintomatologia significativa, necessitando de atenção clínica adicional.<sup>4</sup>

Em crianças com peso inferior a 70 kg, a dose recomendada é de 1,2 mg/kg/dia, que

deve ser iniciada com 0,5 mg/kg/dia e aumentada a cada 3 dias ou conforme a tolerabilidade. Parece não haver benefícios em aumentos superiores a 1,2 mg/kg/dia. A dose de 1,4 mg/kg/dia ou 100 mg/dia não deve ser ultrapassada.

Em adultos, iniciar com 40 mg/dia, passando para 80 mg/dia depois de 3 dias, no mínimo. Após 2 a 4 semanas, pode-se aumentar para 100 mg/dia.

A atomoxetina deve ser usada em dose única pela manhã ou em duas doses diárias, pela manhã e no fim da tarde. Recomenda-se esperar até 8 semanas para avaliar a efetividade do medicamento, apesar dos primeiros efeitos já serem observados na primeira semana de uso.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A atomoxetina é um ISRN pré-sináptico. Tem pouca ou nenhuma afinidade por receptores noradrenérgicos ou por qualquer outro tipo de receptor. Suspeita-se que, por ser um ISRN, a atomoxetina aumentaria os níveis de noradrenalina no córtex frontal, podendo melhorar a função cognitiva no TDAH.<sup>1</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

## **EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

*Mais comuns:* dispepsia, náusea, vômito, dor abdominal, cefaleia, fadiga, diminuição do apetite, tontura e variações do humor.

*Menos comuns:* despertar precoce, convulsões, depressão, diminuição do crescimento, insônia, midríase, pensamentos suicidas, priapismo, prurido, psicose, reação alérgica, sedação, tremores.

## EM ADULTOS

*Mais comuns:* constipação, boca seca, náusea, diminuição do apetite, tontura, insônia, diminuição da libido, disfunções ejaculatórias, impotência, disúria, retenção urinária, dificuldade miccional e dismenorreia, sedação.

*Menos comuns:* AVC, agressividade, ansiedade, aumento da frequência cardíaca e da PA, calafrios, calorões, doença hepática grave, hiperidrose, IAM, priapismo, psicose, reação alérgica, taquicardia.



### INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ TDAH em crianças, adolescentes<sup>3-8</sup> e adultos.<sup>9,10</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ sintomas de TDAH em crianças com TEA.



### CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTAS**

- ▶ Sensibilidade ao fármaco ou a quaisquer componentes da fórmula;
- ▶ uso concomitante de IMAOs.



## RELATIVAS

- ▶ GAF;
- ▶ risco de retenção urinária;
- ▶ FEO;
- ▶ doença cardíaca, AVC, AITs;
- ▶ HAS não controlada.



A intoxicação por ISRN pode produzir vômitos, confusão e taquicardia. Não há relato de óbitos com dosagens de até 1.400 mg.

## MANEJO

Não existem dados sobre o tratamento de superdosagem com atomoxetina até o momento; contudo, aqueles pacientes que sofrerem *overdose* devem ter seus sinais vitais monitorados. A lavagem gástrica e/ou o uso de carvão ativado podem ser instituídos na tentativa de evitar absorção do medicamento.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

A atomoxetina deve ser evitada durante a gravidez. Estudos com coelhos demonstraram efeitos na organogênese quando utilizadas doses extremamente elevadas: 23 vezes superiores às usadas em humanos. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Não se sabe ainda se a atomoxetina é excretada no leite materno. Em ratos, é excretada no leite em baixas doses. Durante a lactação, seu uso é desaconselhado.

## **CRIANÇAS**

A atomoxetina deve ser evitada em crianças abaixo de 6 anos, uma vez que não existem evidências clínicas para seu uso nessa faixa etária. A administração é segura em pacientes com idade acima de 6 anos. As taxas de crescimento (peso e altura) devem ser monitoradas. A análise conjunta dos ECRs da atomoxetina em crianças e adolescentes sugere maior ocorrência de ideação suicida em comparação ao uso de placebo (0,4 vs. 0%) nas primeiras semanas de tratamento.

## IDOSOS

A segurança, a eficácia e a tolerabilidade ainda não foram estabelecidas para essa população.



## LABORATÓRIO

Nenhuma técnica laboratorial é empregada para a dosagem do fármaco.



## PRECAUÇÕES

1. É preciso precaução quando a administração de atomoxetina e de outros fármacos que inibam a isoenzima CYP2D6, como a fluoxetina, a paroxetina e a quinidina, são concomitantes. Usar com cuidado em pacientes que sejam metabolizadores lentos (7% em brancos e 2% em negros). Nesses casos, ajustes na dose podem ser necessários.
2. Em pacientes com insuficiência hepática, iniciar ou ter como alvo doses 75% menores do que as habituais nos casos graves e 50% menores do que as doses habituais nos casos moderados.
3. A atomoxetina deve ser administrada com cuidado em pacientes que estejam utilizando fármacos que possam causar retenção urinária, como ADTs, ou em homens com prostatismo.
4. Os pacientes que utilizam atomoxetina pela primeira vez devem evitar dirigir ou operar máquinas até terem certeza de que o medicamento não afeta a capacidade de realizar essas atividades.<sup>2,3,4</sup>
5. Observar crianças e adolescentes quanto a mudanças de humor ou comportamento, devido ao risco de pensamentos suicidas nessa faixa etária. Pesquisar história pregressa ou familiar de bipolaridade e/ou comportamentos suicidas.<sup>4</sup>

6. Atentar para sinais e sintomas de alteração hepática, devido à presença de relatos desse efeito colateral raro, mas grave.<sup>4</sup>
7. Eventos adversos cardíacos e vasculares graves, tais como morte súbita, AVC e IAM, foram observados com o uso de atomoxetina. Trata-se de reações raras, mas devem ser monitoradas cuidadosamente em crianças, adolescentes e adultos com história de anormalidades estruturais, tendência a arritmias, doença arterial coronariana, miocardiopatias e HAS.<sup>4</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Simpson D, Perry CM. Atomoxetine. *Paediatr Drugs*. 2003;5(6):407-15. PMID [12765489]
2. Belle DJ, Ernest CS, Sauer JM, Smith BP, Thomasson HR, Witcher JW. Effect of potent CYP2D6 inhibition by paroxetine on atomoxetine pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(11):1219-27. PMID [12412820]
3. Tanaka Y, Rohde LA, Jin L, Feldman PD, Upadhyaya HP. A meta-analysis of the consistency of atomoxetine treatment effects in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder from 15 clinical trials across four geographic regions. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23(4):262-70. PMID [23683141]
4. Schwartz S, Correll CU. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(2):174-87. PMID [24472252]
5. Spencer T, Heiligenstein JH, Biederman J, Faries DE, Kratochvil CJ, Conners CK, et al. Results from 2 proof-of-concept, placebo-controlled studies of atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(12):1140-7. PMID [12523874]
6. Biederman J, Heiligenstein JH, Faries DE, Galil N, Dittmann R, Emslie GJ, et al. Efficacy of atomoxetine *versus* placebo in school-age girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2002;110(6):e75. PMID [12456942]
7. Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics*. 2001;108(5):e83. PMID [11694667]
8. Michelson D, Allen AJ, Busner J, Casat C, Dunn D, Kratochvil C, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity

disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2002;159(11):1896-901. PMID [12411225]

9. Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ, et al. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry*. 2003;53(2):112-20. PMID [12547466]

10. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Prince J, Hatch M, Jones J, et al. Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 1998;155(5):693-5. PMID [9585725]





# AVANAFILA

## **STENDRA (LAB. VIVUS)**

- ▶ Caixas com 30 ou 100 comprimidos de 50 mg;
- ▶ caixas com 30 ou 100 comprimidos de 100 mg;
- ▶ caixas com 30 ou 100 comprimidos de 200 mg.

## AVANA (LAB. SUNRISE)

► Caixas com 4 comprimidos de 50, 100 ou 200 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A avanafil é um novo inibidor da PDE5, recentemente aprovada pela FDA como forma de tratamento da DE. Pode se diferenciar dos outros fármacos de seu grupo devido ao início de ação rápido e à maior especificidade para o subtipo 5 da fosfodiesterase (PDE5).<sup>1</sup> Administrado em doses de 50 a 200 mg (dose máxima), é rapidamente absorvido, com um tempo médio de concentração plasmática máxima (T<sub>máx</sub>) de 30 a 45 minutos em jejum e de 1 hora e 20 minutos quando administrado com refeições ricas em gorduras.<sup>2</sup> Em relação à meia-vida de eliminação, apresenta variações, com média de 1 hora e 20 minutos, e tempo máximo em torno de 5 horas (sildenafil, 3-4 horas; vardenafil, 4-5 horas; tadalafil, 17,5 horas).<sup>2,3</sup> A avanafil sofre metabolização hepática via citocromo P450 (CYP), prioritariamente a partir da isoenzima microsomal CYP3A4 (com uma contribuição menor da CYP2C), sendo transformada em pelo menos 11 metabólitos diferentes, excretados sobretudo pelas fezes (aproximadamente 62% da dose oral administrada) e, em menor quantidade, pela urina (em torno de 21%).<sup>1,3</sup>

A dose inicial recomendada é de 100 mg. Deve ser administrada por VO, cerca de 30 minutos antes do início da atividade sexual. De acordo com a eficácia e a tolerabilidade individual, a dose mínima deve ser de 50 mg e aumentada até o máximo de 200 mg. A frequência máxima de administração recomendada é de uma vez ao dia. A estimulação sexual é necessária para a resposta ao tratamento.<sup>2</sup>



### FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O mecanismo fisiológico da ereção do pênis envolve a liberação de óxido nítrico no

corpo cavernoso durante a estimulação sexual. Quando liberado, o óxido nítrico ativa a enzima guanilato ciclase, resultando no aumento do nível de GMPc. Conforme esse nível aumenta, o cálcio intracelular é reduzido, o que faz o músculo liso peniano relaxar, aumentando o fluxo sanguíneo local, resultando na ereção. A avanafila não apresenta efeito direto no relaxamento da musculatura lisa peniana de forma isolada, mas potencializa o efeito do óxido nítrico, inibindo a isoenzima PDE5, que é responsável pela degradação do GMPc no corpo cavernoso. Estudos *in vitro* têm demonstrado que a avanafila tem efeito mais seletivo para a PDE5 do que para as outras fosfodiesterases.<sup>2</sup> Esses agentes são de fácil administração, mas auxiliam no desenvolvimento das ereções apenas se o homem for estimulado sexualmente (de forma tátil e/ou psíquica); seus efeitos não persistem após o término da estimulação sexual.<sup>1-3</sup>

## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* cefaleia, rubor facial, congestão nasal, nasofaringite, dor lombar.

*Menos comuns:* infecções do trato respiratório superior, bronquite, *influenza*, sinusite, dispepsia, tontura, náusea, constipação, hipertensão, *rash* cutâneo, artralgia e diarreia.

## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ DE,<sup>4-8</sup>
- ▶ DE em homens com DM.<sup>9</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ A coadministração com nitratos é absolutamente contraindicada, pois os inibidores da PDE5 podem potencializar seus efeitos hipotensores;
- ▶ hipersensibilidade ao fármaco ou a quaisquer componentes da fórmula;
- ▶ uso concomitante com inibidores potentes da isoenzima hepática CYP3A4 (p. ex., ritonavir, claritromicina, cetoconazol e nefazodona), uma vez que esses medicamentos reduzem significativamente o metabolismo e a eliminação da avanafila, levando a concentrações plasmáticas muito altas desse fármaco.

A segurança da avanafila não foi estudada nas seguintes condições e, portanto, seu uso é contraindicado para esses pacientes até que informações adicionais estejam disponíveis:

- ▶ elevado risco cardiovascular – IAM, AVC, arritmias com risco de vida ou revascularização coronariana no decorrer dos últimos 6 meses; hipotensão de repouso (PA < 90/50 mmHg) ou HAS (PA > 170/100 mmHg); angina instável, angina relacionada ao intercurso sexual ou com ICC (New York Heart Association classes II, III ou IV);
- ▶ insuficiência hepática grave (Child-Pugh C);
- ▶ doença renal em estágio terminal (i.e., em diálise);
- ▶ doenças hereditárias degenerativas da retina, incluindo retinite pigmentosa;
- ▶ uso concomitante de outro tipo de tratamento para DE.



## INTOXICAÇÃO

Doses de até 800 mg foram administradas em indivíduos saudáveis, e diferentes doses de até 300 mg foram administradas em indivíduos com DE. Em casos de superdosagem, medidas de suporte padrão devem ser adotadas conforme a necessidade. Não se espera que a diálise renal acelere a depuração, pois a avanafila liga-se fortemente às proteínas

plasmáticas e não é significativamente eliminada pela urina.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **CRIANÇAS**

A avanafil não é indicada para uso em pacientes pediátricos. A segurança e a eficácia em pacientes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas.

## IDOSOS

Não foram observadas diferenças globais de eficácia e segurança entre indivíduos com mais de 65 anos de idade em relação a indivíduos mais jovens; portanto, nenhum ajuste de dose se justifica com base somente na idade. No entanto, uma maior sensibilidade ao medicamento em alguns indivíduos mais velhos deve ser considerada.



## PRECAUÇÕES

1. Antes de o tratamento farmacológico ser considerado, realizar anamnese e exame físico cuidadosos para determinar as possíveis causas da DE (físicas e psicológicas) e, se possível, tratá-las.
2. Utilizar com cautela em pacientes com: a) deformidades anatômicas do pênis (p. ex., angulação excessiva, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie) ou que apresentem condições que predisponham ao priapismo (p. ex., anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia); b) distúrbios da crase sanguínea ou de úlcera péptica ativa, devendo sua administração ser feita somente após cuidadosa avaliação da relação risco-benefício.
3. A dose máxima recomendada em pacientes que fazem uso concomitante de inibidores moderados da isoenzima hepática CYP3A4 (p. ex. fluconazol, eritromicina, diltiazem e verapamil) é de 50 mg. Não usar mais do que 1 vez a cada 24 horas.
4. Uso concomitante com vasodilatadores ( $\alpha$ -bloqueadores e outros anti-hipertensivos): iniciar uso da avanafila com a dose mínima preconizada (50 mg), devido ao potencial efeito aditivo de redução da PA, podendo causar hipotensão sintomática (p. ex., vertigem, tontura, desmaio).

## REFERÊNCIAS

1. Burke RM, Evans JD. Avanafila for treatment of erectile dysfunction: review of its potential. Vasc Health Risk Manag. 2012;8:517-23. PMID [22973106]
2. Kedia GT, Uckert S, Assadi-Pour F, Kuczyk MA, Albrecht K. Avanafila for the treatment of erectile dysfunction: initial data and clinical key properties. Ther Adv

Urol. 2013;5(1):35-41. PMID [23372609]

3. Limin M, Johnsen N, Hellstrom WJ. Avanafil, a new rapid-onset phosphodiesterase 5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19(11):1427-37. PMID [20939743]

4. Goldstein I, McCullough AR, Jones LA, Hellstrom WJ, Bowden CH, DiDonato K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of avanafil in subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2012;9(4):1122-33. PMID [22248153]

5. Zhao C, Kim SW, Yang DY, Kim JJ, Park NC, Lee SW, et al. Efficacy and safety of avanafil for treating erectile dysfunction: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BJU Int*. 2012;110(11):1801-6. PMID [22448738]

6. Hellstrom WJ, Freier MT, Serefoglu EC, Lewis RW, DiDonato K, Peterson CA. A phase II, single-blind, randomized, crossover evaluation of the safety and efficacy of avanafil using visual sexual stimulation in patients with mild to moderate erectile dysfunction. *BJU Int*. 2013;111(1):137-47. PMID [22788525]

7. Belkoff LH, McCullough A, Goldstein I, Jones L, Bowden CH, DiDonato K, et al. An open-label, long-term evaluation of the safety, efficacy and tolerability of avanafil in male patients with mild to severe erectile dysfunction. *Int J Clin Pract*. 2013;67(4):333-41. PMID [23521325]

8. Kotera J, Mochida H, Inoue H, Noto T, Fujishige K, Sasaki T, et al. J Urol. Avanafil, a potent and highly selective phosphodiesterase-5 inhibitor for erectile dysfunction. 2012;188(2):668-74. PMID [22704456]

9. Goldstein I, Jones LA, Belkoff LH, Karlin GS, Bowden CH, Peterson CA, et al. Avanafil for the treatment of erectile dysfunction: a multicenter, randomized, double-blind study in men with diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(9):843-52. PMID [22857780]





# BIPERIDENO



**AKINETON**

2 mg



**AKINETON**

4 mg

## **AKINETON (LAB. ABBOTT)**

- ▶ Caixas com 80 comprimidos de 2 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de liberação lenta de 4 mg.

## **CINETOL (LAB. CRISTÁLIA)**

- ▶ Caixas com 80 ou 200 comprimidos de 2 mg;
- ▶ caixas com 50 ampolas de 5 mg/mL com 1 mL.

## **PARKINSOL (LAB. TEUTO)**

► Caixas com 75 comprimidos de 2 mg.

## PROPARK (LAB. UNIÃO QUÍMICA)

► Caixas com 75 comprimidos de 2 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O biperideno é um anticolinérgico e antiparkinsoniano potente, largamente utilizado para combater alguns efeitos colaterais dos APs. É bem absorvido no TGI (biodisponibilidade de 29 a 33%), e sua metabolização é hepática. O pico da concentração plasmática ocorre em torno de 1 a 2 horas após sua administração oral e em torno de 4,5 horas após a ingestão da apresentação de liberação lenta. A meia-vida terminal de eliminação plasmática, após a administração oral de dose única de 4 mg de biperideno, é de cerca de 11 a 21 horas em pacientes jovens saudáveis e de 24 a 37 horas em pacientes idosos. No parkinsonismo induzido por APs, a dose inicial é de 1/2 cp de 2 mg 2 vezes por dia, podendo ser aumentada diariamente em 2 mg, sem superar a dose máxima diária recomendada de 16 mg, que deverá ser distribuída de modo uniforme ao longo do dia. Após algumas semanas de uso, tenta-se reduzir gradualmente a dose até descontinuar o fármaco.<sup>1</sup> Na apresentação de liberação lenta (*retard*), deve-se iniciar o uso com cp de 2 mg, aumentando-se gradativamente a dose até se obter resultado satisfatório; só então pode-se passar o tratamento para cp revestido *retard* 4 mg. A dose média para adultos é de 1 a 3 ou, no máximo, 4 cp revestidos ao dia.

Nas distonias agudas, usa-se inicialmente 1/2 ou 1 ampola de 5 mg (IM ou IV), podendo-se repetir essa dose de 30 em 30 minutos até o alívio dos sintomas, não devendo ser aplicadas mais do que 4 ampolas (20 mg) em 24 horas. Após a melhora do quadro agudo, pode-se usar um esquema de manutenção VO por algumas semanas. Um ECR, duplo-cego, que comparou o uso de biperideno IM com placebo, não encontrou diferença significativa na melhora da acatisia aguda.<sup>2</sup>

Há controvérsias a respeito do uso profilático de antiparkinsonianos desde a introdução dos APs. Devido aos registros de que 30 a 50% dos pacientes que tomam APs por período prolongado não necessitam de anticolinérgicos, e como estes não são destituídos de riscos e efeitos colaterais, a OMS publicou um parecer declarando que sua prescrição é demasiada, posicionando-se contra seu “uso profilático”. A maior preocupação atualmente diz respeito aos efeitos cognitivos adversos do uso do

biperideno, os quais podem ser detectáveis inclusive em escores do Miniexame do Estado Mental.<sup>3</sup>

Contudo, devido ao fato de as reações distônicas agudas serem extremamente desagradáveis para os pacientes e poderem, inclusive, levar à não adesão ao tratamento com APs, discute-se o uso profilático de anticolinérgicos em indivíduos com maior risco de desenvolver ECEs, como, por exemplo, pacientes jovens do sexo masculino em uso de APs de alta potência.<sup>4,5</sup> Como 85 a 90% dos sintomas distônicos agudos ocorrem nos primeiros 4 dias de tratamento, sugere-se que, após 10 dias, se tente reduzir os anticolinérgicos de forma gradual, enquanto se observa o surgimento de parkinsonismo ou acatisia.<sup>4</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O biperideno apresenta ação anticolinérgica preferencial em receptores muscarínicos tipo 1 ( $M_1$ ), o que lhe confere menos efeitos adversos periféricos do que o triexifenidil. Devido ao bloqueio colinérgico nos gânglios basais, ele corrige o excesso relativo de ACh (em relação aos níveis de dopamina) no sistema nigroestriatal causado pelo bloqueio dos receptores desse neurotransmissor pelos APs. Mais recentemente também se identificou que o biperideno inibe a enzima lisossômica esfingomielinase ácida.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* boca seca, constipação, visão borrada.

*Menos comuns:* agitação, alucinações, cefaleia, confusão, déficit cognitivo e de memória, *delirium*, disfunção sexual, dor epigástrica, hipotensão postural, náusea, precipitação de glaucoma, retenção urinária, sedação, taquicardia, tontura.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ reações distônicas agudas;
- ▶ parkinsonismo;
- ▶ ECEs por APs.<sup>6</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ sialorreia induzida por clozapina;<sup>3</sup>
- ▶ encefalopatia por efedrona;<sup>7</sup>
- ▶ espasticidade pós-concussão cerebral e espinal;
- ▶ traumatismo cranioencefálico;
- ▶ nevralgia do trigêmeo;
- ▶ intoxicação por nicotina em fumantes;
- ▶ intoxicação por organofosforados;
- ▶ espasmo brônquico.



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTAS**

- ▶ Obstrução intestinal (história de);
- ▶ GAF;
- ▶ hipersensibilidade ao fármaco.



## RELATIVAS

- ▶ Doenças prostáticas (que apresentem quadro de prostatismo);
- ▶ IR;
- ▶ insuficiência cardíaca;
- ▶ insuficiência hepática;
- ▶ *delirium*;
- ▶ estenose mecânica do piloro;
- ▶ megacolo;
- ▶ arritmias cardíacas;<sup>8</sup>
- ▶ discinesia tardia (piora o quadro);
- ▶ *miastenia gravis*.



A intoxicação voluntária ou acidental poderá levar a um quadro clínico parecido com uma *overdose* atropínica, acompanhada de midríase, taquicardia sinusal, retenção urinária, boca seca e febre, podendo evoluir para coma, colapso cardiorrespiratório e óbito.

## MANEJO

Medidas que poderão ser tomadas: lavagem gástrica para diminuir a absorção (se o paciente não estiver comatoso); administração de BZDs em pequenas doses ou de um barbitúrico de ação rápida para casos de excitação do SNC. Não devem ser administrados fenotiazínicos em razão de sua ação antimuscarínica; respiração artificial ou agentes vasopressores podem ser empregados quando necessário; observar temperatura corporal, reposição hídrica e manutenção do equilíbrio acidobásico quando necessário; devem ser feitas sondagens urinárias de alívio; pode-se, ainda, usar a fisostigmina (1 a 2 mg IV lentamente) para reverter problemas cardiovasculares e efeitos sobre o SNC, bem como a pilocarpina 0,5% para reverter a midríase.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Não há estudos que afastem a possibilidade de esse fármaco ser teratogênico; portanto, ele deve ser evitado durante a gravidez, especialmente no primeiro trimestre. Após esse período, deve ser administrado somente mediante avaliação de risco-benefício. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Os medicamentos anticolinérgicos podem suprimir a lactação. O biperideno é excretado pelo leite materno, atingindo uma concentração similar à do plasma. Não se conhece a natureza e o grau de metabolização no recém-nascido; por conseguinte, deve-se ter cautela ao administrar biperideno a lactantes.

## **CRIANÇAS**

A experiência em crianças é limitada e baseia-se fundamentalmente no emprego transitório do fármaco em distonias secundárias a medicamentos (neurolépticos, metoclopramida e compostos similares). Deverá ser administrado cp de 2 mg, recomendando-se, de modo geral, o seguinte:

- ▶ 1 a 5 anos: 1/4 a 1/2 cp 1 a 3 vezes ao dia;
- ▶ 6 a 11 anos: 1/2 a 1 cp 1 a 3 vezes ao dia;
- ▶ 12 a 16 anos: 1 cp de 2 a 6 vezes ao dia.

## IDOSOS

Recomendam-se doses menores a idosos, sobretudo quando debilitados. É necessário cuidado especial em associações com APs, como, por exemplo, de baixa potência e ADTs, devido ao risco de intoxicação atropínica.

O uso contínuo pode predispor a glaucoma e agravar os déficits de memória. A retirada do biperideno está associada a melhora cognitiva nessa população.<sup>9</sup>



## PRECAUÇÕES

1. Não usar o biperideno como forma de prevenção aos efeitos parkinsonianos induzidos por APs (exceto os casos já citados com maior risco para desenvolver ECEs: crianças e jovens em uso de APs de alta potência).
2. Particularmente em pacientes idosos e debilitados, há risco maior de intoxicação atropínica e efeitos colaterais mais graves (hipotensão, retenção urinária, precipitação de glaucoma).
3. A retirada do fármaco deve ocorrer sempre de forma gradual.
4. Evitar ingerir álcool durante o tratamento com biperideno, devido ao risco de potencialização da sedação.
5. Tomar cuidado ao operar máquinas perigosas e ao conduzir veículos (sedação).
6. Usar balas e chicletes dietéticos para estimular a salivação e evitar a ocorrência de cáries dentárias, doença periodontal e candidíase oral.
7. É recomendável a verificação periódica da pressão intraocular (possibilidade de glaucoma), especialmente em idosos.
8. Evitar o uso de antidiarreicos até 2 horas após a ingestão do biperideno.
9. Observar o risco de abuso do fármaco, uma vez que ele causa euforia e alucinações quando ingerido em altas doses.

## REFERÊNCIAS

1. Ogino S, Miyamoto S, Tenjin T, Kitajima R, Ojima K, Miyake N, et al. Effects of discontinuation of long-term biperideno use on cognitive function and quality of life in

schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(1):78-83. PMID [20828595]

2. Baskak B, Atbasoglu EC, Ozguven HD, Saka MC, Gogus AK. The effectiveness of intramuscular biperiden in acute akathisia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27(3):289-94. PMID [17502777]

3. Liang CS, Ho PS, Shen LJ, Lee WK, Yang FW, Chiang KT. Comparison of the efficacy and impact on cognition of glycopyrrolate and biperiden for clozapine-induced sialorrhea in schizophrenic patients: a randomized, double-blind, crossover study. *Schizophr Res*. 2010;119(1-3):138-44. PMID [20299191]

4. Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. *Clinical handbook of psychotropic drugs*. 6th ed. Toronto: Hogrefe & Huber; 1996.

5. Stanilla JK, Simpson GM. Drugs to treat extrapyramidal side effects. In: Schatzberg, AF. *The American Psychiatric Publishing textbook of psychopharmacology*. Washington: American Psychiatric Publishing; 2004.

6. Soares KV, McGrath JJ. Anticholinergic medication for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000204. PMID [10796321]

7. Levin OS, Datieva VK. The use of biperideno (akineton) in patients with ephedrone encephalopathy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2013;113(8):33-7. PMID [24077548]

8. Okada T, Toichi M, Sakihama M. Influences of an anticholinergic antiparkinsonian drug, Parkinson, and psychotic symptoms on cardiac autonomic function in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(5):441-7. PMID [14520119]

9. Drimer T, Shahal B, Barak Y. Effects of discontinuation of long-term anticholinergic treatment in elderly schizophrenia patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004;19(1):27-9. PMID [15101567]



**BROMAZEPAM**





**LEXFAST**  
3 mg



**LEXOTAN**  
3 mg



**LEXOTAN**  
6 mg



**LEXOTAN**  
2,5 mg/mL



**NEURILAN**  
3 mg



**NEURILAN**  
6 mg



**GENÉRICO**  
3 mg  
(EUROFARMA)



**GENÉRICO**  
6 mg  
(EUROFARMA)



**GENÉRICO**  
3 mg  
(MEDLEY)



**GENÉRICO**  
6 mg  
(MEDLEY)

## **BROMALEX (LAB. SANDOZ)**

- ▶ Caixas com 30 comprimidos de 3 ou 6 mg.

**BROMAZEPAM (LAB. BIOSINTÉTICA, EMS, EUROFARMA, HIPERMARCAS, MEDLEY, SANDOZ, UNIÃO QUÍMICA)**

- ▶ Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 3 ou 6 mg.

## **BROMAZEPAM (LAB. EMS)**

- ▶ Caixas com 30 comprimidos de 3 ou 6 mg;
- ▶ caixas com 20 comprimidos de 3 mg.

## **BROMAZEPAM (LAB. GERMED)**

- ▶ Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 3 ou 6 mg;
- ▶ frasco com 20 mL de 2,5 mg/mL.

## **BROMAZEPAM (LAB. ABBOT, MERCK)**

► Caixas com 20 comprimidos de 3 ou 6 mg.

## **BROMAZEPAM (LAB. TEUTO)**

► Caixas com 20, 30 ou 100 comprimidos de 3 ou 6 mg.

## **BROMAZEPAM (LAB. ACTAVIS)**

► Caixas com 20, 30 ou 200 comprimidos de 3 ou 6 mg.



## **BROMALEX (LAB. SANDOZ)**

► Caixas com 30 comprimidos de 3 ou 6 mg.

## **BROMOPIRIN (LAB. EMS SIGMA PHARMA)**

- ▶ Caixas com 20 cápsulas de 25 mg de sulpirida + 1 mg de bromazepam.

## **BROMOXON (LAB. SANVAL)**

► Caixas com 20 e 500 comprimidos de 3 ou 6 mg.

## **FLUXTRAR SR (LAB. DIFFUCAP-CHEMOBRAS)**

- ▶ Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 3 ou 6 mg.

## **LEXFAST (EMS SIGMA PHARMA)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 3 ou 6 mg.

## **LEXOTAN (LAB. ROCHE)**

- ▶ Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 3 ou 6 mg;
- ▶ frasco de 20 mL com 2,5 mg/mL.

## **LEZEPAN (LAB. NEO QUÍMICA)**

► Caixas com 20 comprimidos de 3 ou 6 mg.

## **LFM-BROMAZEPAM (LAB. FARMACÊUTICO DA MARINHA)**

► Caixas com 500 comprimidos de 3 mg.



## **NEURILAN (LAB. GROSS)**

- ▶ Caixas com 30 comprimidos de 3 ou 6 mg;
- ▶ caixas com 20 comprimidos de 6 mg.

## **SOMALIUM (LAB. ACHÉ)**

- ▶ Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 3 ou 6 mg;
- ▶ frasco de 20 mL com 2,5 mg/mL.

## **SULPAN (LAB. SANOFI-SYNTHÉLABO)**

- ▶ Caixas com 20 cápsulas de 1 mg de bromazepam ou 25 mg de sulpirida.

## UNI BROMAZEPAX (LAB. UNIÃO QUÍMICA)

► Caixas com 20 comprimidos de 3 ou 6 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O bromazepam é um BZD com meia-vida de eliminação entre 8 e 19 horas (intermediária), podendo ser maior em idosos. Tem boa absorção por VO. O pico plasmático ocorre de 1 a 2 horas após a ingestão e pode manter-se por até 12 horas. Seus efeitos, entretanto, começam a ser percebidos em cerca de 20 minutos. A biodisponibilidade é de 84%. É metabolizado no fígado, onde é transformado nos metabólitos ativos 3-hidroxi-bromazepam e 2-amino-5-bromo-3-hidroxibenzoilpiridina, que são excretados principalmente sob a forma conjugada, pela urina (70% em 120 horas). Em média, 70% do bromazepam liga-se a proteínas plasmáticas.<sup>1,2</sup>

A farmacocinética e a farmacodinâmica do bromazepam não são afetadas pelo itraconazol, sugerindo que a isoenzima CYP3A4 não se envolve em seu metabolismo em grau significativo. É provável, portanto, que possa ser utilizado nas doses habituais em pacientes que estejam ao mesmo tempo sob administração de inibidores da isoenzima CYP3A4.

A formulação de liberação lenta apresenta bioequivalência em relação à formulação convencional. A diferença encontra-se na estabilidade dos níveis séricos: com a formulação de liberação controlada, a concentração sérica do fármaco mantém-se elevada durante 24 horas, enquanto a de liberação imediata apresenta queda dos níveis séricos após cerca de 10 horas da ingestão. Além disso, o pico plasmático da formulação de liberação lenta ocorre mais tarde: em torno de 4 a 8 horas após o uso.

O uso de BZDs deve ser bastante cuidadoso. Em geral, não devem ser administrados por prazo maior que 4 semanas, e suas indicações são restritas. As maiores vantagens para o uso dos BZDs são a eficácia, o rápido início de ação e a baixa toxicidade. Os efeitos adversos incluem sedação excessiva, comprometimento psicomotor, sobretudo em idosos, e, ocasionalmente, excitação paradoxal. No tratamento de longo prazo, podem ocorrer tolerância, dependência e reações à retirada. A prevenção de tais efeitos indesejáveis ocorre por meio do respeito ao uso pelo menor tempo possível na

menor dose necessária e por uma seleção cuidadosa dos pacientes. Entretanto, estudos populacionais vêm demonstrando o uso frequente de BZDs mesmo em populações nas quais ele deveria ser ainda mais limitado, como em idosos. O bromazepam, em alguns desses estudos, é o fármaco mais prescrito da classe.<sup>3,4</sup>

A eficácia do bromazepam foi comprovada em vários transtornos e condições: no TAS, foi considerada semelhante à dos ISRSs, com inconvenientes dependência e sedação;<sup>5</sup> no controle de ataques de pânico;<sup>6</sup> e no tratamento da ansiedade aguda, em relação ao qual se revelou particularmente eficaz para reduzir as manifestações autonômicas. Também foi comprovada eficácia no tratamento do TAG em doses de 6 até 18 mg/dia.<sup>7</sup>

O bromazepam é administrado em 1,5 até 18 mg por dia, com doses médias de 1,5 a 3 mg até 3 vezes ao dia. A retirada deve ser gradual, para evitar a síndrome de abstinência, que costuma ocorrer em uso prolongado e em altas doses. O início dos sintomas de abstinência é variável, durando de poucas horas a 1 semana ou mais. Nos casos menos graves, a sintomatologia da abstinência pode restringir-se a tremor, agitação, insônia, ansiedade, cefaleia e dificuldade para concentrar-se. Entretanto, podem ocorrer outros sintomas de abstinência, como sudorese, espasmos musculares e abdominais, alterações na percepção e, mais raramente, *delirium* e convulsões.<sup>8</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O bromazepam potencializa o efeito inibitório do GABA, que é o principal neurotransmissor inibitório do SNC, modulando a atividade dos receptores GABA A por intermédio de sua ligação com seu sítio específico (receptores BZDs). Essa ligação altera a conformação desses receptores, aumentando a afinidade do GABA com seus próprios receptores e a frequência da abertura dos canais de cloro (cujas entradas para o neurônio é regulada por tal neurotransmissor), promovendo hiperpolarização da célula. O resultado dessa hiperpolarização é o aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* abstinência, ataxia, déficit de atenção e concentração, fadiga, sedação, sonolência.

*Menos comuns:* agitação, agressividade, alteração da função hepática, alucinações, amnésia anterógrada, anorgasmia, ansiedade de rebote, boca seca, anovulação, bradicardia, cansaço, cefaleia, cólica abdominal, confusão mental, constipação, convulsões, déficit cognitivo e de memória, dependência química ou psíquica, depressão, desinibição, despersonalização, desrealização, diminuição do apetite e da libido, diplopia, disartria, disforia, distonia, dor nas articulações, fraqueza muscular, ganho de peso, gastrite, gosto metálico, hipersensibilidade a estímulos, hiperacusia, hipotonia, icterícia, ilusões, irritabilidade, impotência, inquietude, insônia de rebote, insuficiência cardíaca (incluindo parada cardíaca), náusea, parestesias, perda do apetite, pesadelos, prurido, psicose, raiva, relaxamento muscular, retenção urinária, sudorese, tontura, vertigem, visão borrada, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ TAG;<sup>7,9</sup>
- ▶ TP;<sup>6</sup>
- ▶ TAS;<sup>5</sup>
- ▶ insônia;
- ▶ agitação.<sup>8</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ doenças neuromusculares com espasticidade muscular (tétano);
- ▶ como medicamento pré-anestésico;

- ▶ terror noturno (crianças);<sup>8</sup>
- ▶ convulsões parciais.<sup>8</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTAS**

- ▶ DPOC com insuficiência respiratória incipiente;
- ▶ *miastenia gravis*;
- ▶ hipersensibilidade a BZDs;
- ▶ insuficiência hepática grave;
- ▶ síndrome da apneia do sono.



## RELATIVAS

- ▶ GAF;
- ▶ drogadição;
- ▶ primeiro trimestre da gravidez e lactentes;
- ▶ comprometimento hepático;
- ▶ depressão respiratória.



## INTOXICAÇÃO

A intoxicação aguda com o bromazepam é rara se a frequência do uso for levada em conta. Os BZDs têm uma margem de segurança relativamente ampla. Os óbitos por ingestão isolada desses fármacos são raros, sendo que, na maioria dos casos letais, houve uso associado a outras substâncias, como álcool, ADTs e barbitúricos. Os sintomas de hiperdosagem incluem sonolência, tontura, letargia e confusão mental. Em casos mais graves, podem ocorrer ataxia, hipotonia, hipotensão, depressão respiratória, coma e, muito raramente, morte. O efeito de depressão respiratória é ainda mais grave em portadores de pneumopatias.

Um estudo recente observou 57 pacientes que haviam ingerido de forma aguda entre 88 e 127 mg de bromazepam, além de outras substâncias concomitantes. Os níveis séricos situaram-se entre 1,871 e 2,428 ug/mL, e a meia-vida de eliminação observada foi de 25 a 33 horas. Nenhum sinal tóxico foi detectado nos pacientes cujos níveis séricos estavam abaixo de 2,300 ug/mL.

## MANEJO

- ▶ Monitorar a respiração, o pulso e a PA.
- ▶ Realizar as medidas de suporte gerais (hidratação parenteral e permeabilidade de vias aéreas).
- ▶ Em caso de ingestão há 2 horas ou menos, considerar o uso de carvão ativado.

O flumazenil pode ser útil no tratamento e no diagnóstico diferencial das intoxicações por BZDs. São aplicados 0,3 mg, IV, em 15 segundos, com doses subsequentes de 0,3 mg a cada 60 segundos até o máximo de 2 mg. Em pacientes tratados cronicamente com BZDs, o uso do flumazenil deve ser lento, pois podem surgir sintomas de abstinência. Em caso de intoxicação por BZDs de meia-vida longa, pode ocorrer retorno da sedação após melhora inicial, justificando, por vezes, o uso de flumazenil por infusão IV contínua.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Embora não tenha sido constatado potencial teratogênico no bromazepam, em caso de necessidade absoluta de uso de BZDs durante a gestação, são recomendados fármacos mais bem estudados, tais como lorazepam ou clonazepam, com preferência para o primeiro, devido à ausência de metabólitos ativos e ao menor risco de sintomas de retirada.

A concentração desses fármacos no cordão umbilical pode ser maior do que no plasma materno, e, devido à sua lipossolubilidade, eles atravessam rapidamente a barreira placentária. Tanto o feto quanto o recém-nascido são muito menos capazes de metabolizá-los do que um adulto. O uso de BZDs pela mãe no 2º e no 3º trimestres de gestação pode ocasionar sintomas de abstinência neonatais (irritabilidade, tremores, diarreia e vômito), assim como a chamada síndrome do bebê hipotônico, caracterizada por hipotonia, letargia e dificuldade de sucção. Os BZDs também podem deprimir o SNC dos recém-nascidos, em especial os prematuros.

Categoria D da FDA.<sup>8</sup>

## **LACTAÇÃO**

Os BZDs são excretados no leite, podendo produzir sonolência, apatia e letargia nos bebês. Se houver necessidade de tratamento prolongado com bromazepam em altas doses, interromper o aleitamento materno.

## **CRIANÇAS**

Não há estudos extensos sobre a administração de bromazepam em crianças, tornando-o pouco recomendável. Entretanto, relatos sugerem que, em caso de decisão por seu uso, a dose deve ser ajustada de acordo com o peso corporal, com boa tolerância de 0,1 a 0,3 mg/kg.

Em geral, as crianças são como os idosos, mais sensíveis aos efeitos colaterais dos BZDs devido à metabolização mais lenta. Pode haver, ainda, excitação paradoxal, especialmente em crianças hipercinéticas.

## IDOSOS

O emprego de BZDs em idosos deve ser precedido de uma cuidadosa avaliação da relação risco-benefício. Nesse grupo, alterações metabólicas, tais como a redução da excreção renal e do metabolismo hepático e a perda de massa muscular associada ao aumento de gordura, geram um incremento dos níveis plasmáticos e da meia-vida de diversos fármacos, incluindo os BZDs. Assim, o efeito do medicamento é potencializado, elevando o risco de sonolência diurna, quedas e déficit cognitivo.<sup>3</sup> Dessa forma, nessa população, sugere-se o uso de doses menores, geralmente 50% das doses normais dos adultos jovens, e, ao longo do tratamento, recomenda-se ajustar a dosagem de acordo com a resposta individual.<sup>8</sup>

Em idosos, é recomendado o uso preferencial de BZDs de metabolização mais rápida (p. ex., alprazolam e lorazepam), mas ainda não há comprovação de que tal estratégia possa reduzir os efeitos potencialmente nocivos desses fármacos. Evidências recentes vêm demonstrando que, apesar do uso bastante frequente e de longa data, a retirada dos BZDs em idosos é uma intervenção factível e que acarreta benefícios em termos de função cognitiva e na prevenção de quedas, desde que o transtorno psiquiátrico que determinou a introdução do fármaco seja adequadamente averiguado e tratado.<sup>10</sup>



## LABORATÓRIO

Não existem evidências de efeitos tóxicos hematológicos ou de alteração das funções hepática e renal, entretanto, no tratamento de longo prazo, recomenda-se controle de hemograma e das provas de função hepática.<sup>8</sup>



## PRECAUÇÕES

1. Alertar o paciente para que tenha cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas perigosas pelo menos até 6 horas após a ingestão do bromazepam, pois seus

reflexos ficam diminuídos.

2. Evitar o uso concomitante de bebidas alcoólicas, pois podem ocorrer hipotensão, diminuição do nível de consciência e redução da frequência respiratória. Também é preciso ter cautela com a associação com outras substâncias que potencializem o efeito sedativo (p. ex., barbitúricos).
3. Alcoolistas, pessoas com TUS e com transtornos da personalidade graves tendem a abusar de BZDs.
4. O uso deve, sempre que possível, ser breve e intermitente, suspendendo-se o medicamento assim que houver alívio dos sintomas, devido ao risco potencial de abuso e dependência.
5. Após o uso crônico e em doses elevadas, retirar lentamente (3 meses), para evitar síndrome de abstinência, rebote e recaída.
6. Em pacientes com comprometimento cerebral, pode ocorrer excitação paradoxal com a administração de alguns BZDs, portanto, deve-se usá-los com cautela.
7. Deve-se ter cuidado ao prescrever o bromazepam a pacientes com IR ou hepática graves.

## REFERÊNCIAS

1. Charney DS, Mihic SJ, Harris A. Hypnotics and sedatives. In: Brunton LL. Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
2. Busto UE, Kaplan HL, Wright CE, Gomez-Mancilla B, Zawertailo L, Greenblatt DJ, et al. A comparative pharmacokinetic and dynamic evaluation of alprazolam sustained-release, bromazepam and lorazepam. J Clin Psychopharmacol. 2000;20(6):628-35. PMID [11106134]
3. Alvarenga JM, Loyola Filho AI, Firmo JO, Lima-Costa MF, Uchoa E. Prevalence and sociodemographic characteristics associated with benzodiazepines use among community dwelling older adults: the Bambuí Health and Aging Study (BHAS). Rev Bras Psiquiatr. 2007;30(1):7-11. PMID [17992360]
4. Berger A, Mychaskiw M, Dukes E, Edelsberg J, Oster G. Magnitude of potentially inappropriate prescribing in Germany among older patients with generalized anxiety disorder. BMC Geriatr. 2009;9:31. PMID [19635161]
5. Versiani M. A review of 19 double-blind placebo-controlled studies in social anxiety disorder (social phobia). World J Biol Psychiatry. 2000;1(1):27-33. PMID [12607230]

6. Beaudry P, Fontaine R, Chouinard G. Bromazepam, another high-potency benzodiazepine, for panic attacks. *Am J Psychiatry*. 1984;141(3):464-5. PMID [6142658]
7. Fontaine R, Mercier P, Beaudry P, Annable L, Chouinard G. Bromazepam and lorazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. *Acta Psychiatr Scand*. 1986;74(5):451-8. PMID [2880459]
8. Lexotan<sup>®</sup> [Internet]. Rio de Janeiro: Roche [capturado em 12 dez 2014]. Disponível em: <http://www.dialogoroche.com.br>
9. Baldwin DS, Polkinghorn C. Evidence-based pharmacotherapy of Generalized Anxiety Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005;8(2):293-302. PMID [15576000]
10. Tsunoda K, Uchida H, Suzuki T, Watanabe K, Yamashima T, Kashima H. Effect of discontinuing benzodiazepine-derivative hypnotics on postural sway and cognitive functions in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25(12):1259-65 . PMID [20054834]





# BROMOCRIPTINA

## PARLODEL (LAB. NOVARTIS)

► Caixas com 14 ou 28 comprimidos de 2,5 mg.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A bromocriptina é um agonista dopaminérgico  $D_2$ . É bem absorvida por VO, sua meia-vida de absorção é de 0,2 a 0,5 hora, e os picos plasmáticos são atingidos entre 1 e 3 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é de 96%. A eliminação da bromocriptina é bifásica, com meia-vida terminal ao redor de 20 horas. A excreção é principalmente hepática, sendo apenas 6% excretados pelo rim.<sup>1</sup>

A bromocriptina é utilizada no tratamento da DP, embora sua eficácia ainda seja controversa. Deve ser recomendada como primeira linha de tratamento em monoterapia apenas para pacientes jovens, uma vez que esse grupo apresenta melhor tolerabilidade à bromocriptina e está em maior risco de complicações motoras e discinesias pelo uso da levodopa em relação aos pacientes idosos.<sup>2</sup> Já o uso combinado de bromocriptina e levodopa, na fase inicial da doença, não demonstrou benefícios em comparação à levodopa isolada.<sup>3</sup>

A bromocriptina foi aprovada pela FDA para melhora do controle glicêmico no DM tipo II e foi lançada nos EUA em uma apresentação de cp de liberação lenta.<sup>4</sup> Estudos que avaliaram o uso da bromocriptina na adição ao álcool e à cocaína falharam em demonstrar benefício e evidenciaram alta taxa de desistência do tratamento.

A bromocriptina deve ser iniciada com baixas doses, que devem sofrer aumento gradual e ser divididas em várias tomadas. Deve ser administrada, de preferência, com as refeições, para aliviar os efeitos colaterais, aumentando a tolerabilidade. Para o

tratamento da DP, preconiza-se iniciar com 1,25 ou 2,5 mg ao dia, aumentando 2,5 mg em dias alternados até uma dose diária total em torno de 10 a 40 mg ao dia, dividida em várias tomadas.

Sugere-se a administração da bromocriptina com alimentos, de modo a evitar náuseas e vômitos.

Para o tratamento da SNM, pode ser usada uma dose inicial de 5 mg VO, seguida de 2,5 mg a cada 8 horas, até a resolução dos sintomas.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A bromocriptina é um agonista dopaminérgico específico do receptor  $D_2$ . Age, portanto, aumentando a transmissão dopaminérgica, por exemplo, no estriado, razão pela qual alivia os sintomas da DP. Interage também com receptores serotoninérgicos, com propriedades agonistas nos receptores  $5HT_{1A}$ ,  $5HT_{2A}$  e  $5HT_{2C}$ . Além disso, a bromocriptina causa inibição na produção da prolactina, no trato tuberoinfundibular, podendo ser útil no tratamento de prolactinomas e na suspensão da amamentação. Na SNM, parece agir sobre o SNC, diminuindo a intensidade de alguns sintomas, como, a rigidez muscular, que pode ceder em algumas horas (a remissão completa do quadro, entretanto, leva alguns dias).



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* cefaleia, fadiga, hipotensão postural, náusea, tontura e vômito.

*Menos comuns:* anorexia, ansiedade, boca seca, constipação intestinal, convulsões, depressão, diarreia, dor epigástrica, fibrose das válvulas cardíacas, pesadelos, psicose, SNM (na retirada abrupta do fármaco) e sonolência diurna incontrolável.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ DM tipo II;<sup>4</sup>
- ▶ prolactinoma.<sup>5</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ SNM;
- ▶ DP (em monoterapia nos estágios iniciais<sup>2,3</sup> e associada à levodopa nas fases mais tardias).<sup>6</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Reação alérgica ao fármaco;
- ▶ hipertensão não controlada;
- ▶ coronariopatia grave;
- ▶ doença vascular periférica grave.



## INTOXICAÇÃO

Podem ocorrer fraqueza, hipotensão, náusea, vômito, diarreia, confusão mental, agitação, alucinação, tontura e perda da consciência. O manejo deve ser feito por indução de vômito, lavagem gástrica ou uso de carvão ativado. A hipotensão e o equilíbrio hídrico devem ser controlados.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Dados de mais de mil gestações nas quais a bromocriptina foi utilizada mostram que a incidência de malformações foi semelhante à da população em geral. Categoria B da FDA.

## **LACTAÇÃO**

A bromocriptina bloqueia a produção de prolactina; assim, seu uso inibe a produção de leite e, conseqüentemente, a lactação.

## **CRIANÇAS**

A segurança e a eficácia desse medicamento não estão estabelecidas para menores de 15 anos.

## IDOSOS

Os idosos podem ser mais suscetíveis a desenvolver quadros de *delirium*, entre outros efeitos colaterais, como náusea e vômito. Nessas situações, iniciar com 1,25 mg ao dia, e os ajustes de dose devem ser ainda mais graduais.



## LABORATÓRIO

Pode ocorrer elevação dos níveis sanguíneos da fosfatase alcalina.



## PRECAUÇÕES

1. A bromocriptina pode desencadear um quadro psicótico, com duração de 2 a 6 semanas após sua suspensão.
2. Por ocasionar hipotensão postural, deve-se ter cuidado com a mudança de decúbito, para prevenir quedas e fraturas (principalmente em idosos).
3. Pode ocasionar náusea, vômito, dor epigástrica e, conseqüentemente, piorar um quadro de úlcera péptica, levando a sangramento digestivo.
4. Pode causar vasoespasmos e predispor ao aparecimento de angina e IAM em pacientes com doença arterial coronariana preexistente.
5. Não há orientações específicas quanto ao uso desse medicamento em pacientes com insuficiência hepática. Recomenda-se diminuir a dose e aumentar o intervalo entre elas.
6. Deve-se ter cuidado ao utilizar a bromocriptina em portadores de IR grave.

## REFERÊNCIAS

1. Cooper RJ, Bloom EF, Roth HR. The biochemical basis of neuropharmacology. New



York: Oxford University Press; 1996.

2. van Hilten J, Ramaker CC, Stowe R, Ives NJ. Bromocriptine *versus* levodopa in early Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(4):CD002258. PMID [17943771]
3. van Hilten J, Ramaker CC, Stowe R, Ives NJ. Bromocriptine/levodopa combined *versus* levodopa alone for early Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(4):CD003634. PMID [17943795]
4. Gaziano JM, Cincotta AH, O'Connor CM, Ezrokhi M, Rutty D, Ma ZJ, et al. Randomized clinical trial of quick-release bromocriptine among patients with type 2 diabetes on overall safety and cardiovascular outcomes. Diabetes Care. 2010;33(7):1503-8. PMID [20332352]
5. Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, Hazem A, Prasad C, Gathaiya NW, et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(12):CD003352. PMID [22161376]
6. Lebrun-Frenay C, Borg M. Choosing the right dopamine agonist for patients with Parkinson's disease. Curr Med Res Opin. 2002;18(4):209-14. PMID [12201621]



# BUPRENORFINA

## RESTIVA (LAB. ZODIAC)

► Caixas com adesivos transdérmicos de 5, 10 ou 20 mg.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A buprenorfina é um agonista-antagonista opioide, utilizado na desintoxicação e no tratamento de manutenção em pacientes com dependência de opioides e como alternativa no tratamento de quadros dolorosos crônicos.<sup>1,2</sup> A buprenorfina está associada a um menor potencial para o desenvolvimento de dependência e de episódios de intoxicação grave em comparação a outros agentes opioides.<sup>1,2</sup> A formulação sublingual isolada não está disponível no mercado brasileiro e está sendo substituída em outros países por uma combinação de buprenorfina e naloxona, devido ao menor potencial de abuso em relação à buprenorfina isolada.

Há grande variabilidade de absorção de um indivíduo para outro, mas na mesma pessoa a variabilidade é baixa. A meia-vida de eliminação é de 37 horas. A maior parte do fármaco é excretada nas fezes (70%), e o restante, na urina. Sofre metabolização hepática pelo citocromo P450, gerando o metabólito ativo norbuprenorfina.

A buprenorfina é utilizada no tratamento da dependência de opioides, tanto na abstinência quanto no tratamento de manutenção. Em uma metanálise para avaliação de seu uso no tratamento da abstinência de opioides, foi mais efetiva do que a clonidina (OR = 3,9 [2,0-7,5]) e a lofexidina (OR = 2,6 [0,9-7,5]) e similar à metadona (OR = 1,6 [0,7-3,8]).<sup>3</sup> Para o tratamento de manutenção, outra metanálise demonstrou que a buprenorfina é superior ao placebo em doses de 2 a 6 mg (RR = 1,5 [1,2 a 1,9]), de 7 a 15 mg (RR = 1,7 [1,1 a 2,9]) ≥ 16 mg (RR = 1,8 [1,2 a 2,9]) para manter os pacientes

até o fim do tratamento;<sup>4</sup> contudo, para a manutenção da abstinência, somente as doses altas foram superiores ao placebo.<sup>4</sup> Entretanto, quando comparada à metadona para esse propósito, a eficácia desta última é superior para manter os pacientes em tratamento e abstinentes.<sup>4</sup>

O manejo da dependência de opioides com buprenorfina pode ser dividido em 3 fases: indução, estabilização e manutenção.<sup>5</sup> A fase de indução inclui a transição inicial do opioide para a buprenorfina e dura de 3 a 7 dias. De forma geral, a buprenorfina deve ser iniciada entre 12 e 24 horas após o uso de opioides de curta ação e de 24 a 48 horas depois do uso dos de longa ação, após o aparecimento de sintomas de abstinência. A dose inicial é de 4 mg, sublingual. Em geral, é necessária uma nova dose, de 2 a 4 mg após 4 a 12 horas, para suprimir os sintomas de abstinência. A dose pode ser aumentada nos 3 a 4 dias posteriores, enquanto o paciente apresentar sintomas de abstinência na dose vigente, até atingir a dose de manutenção de 8 a 32 mg/dia dividida em 2 a 4 vezes ao dia. Recomenda-se que essa fase do tratamento seja realizada em ambiente hospitalar, com equipe treinada para avaliar os sintomas de abstinência. A dose de manutenção deve ser individualizada, com base no julgamento clínico, nos sintomas de abstinência, nos efeitos colaterais e no conforto do paciente, mas raramente passa de 32 mg ao dia.

Diversos estudos evidenciam a eficácia da buprenorfina no tratamento da dor.<sup>1,5</sup> A buprenorfina transdérmica é uma formulação utilizada principalmente no tratamento de diversos quadros dolorosos com intensidades de moderada a grave e/ou refratários a outros tipos de medicamentos.<sup>1,6</sup> A formulação transdérmica apresenta a conveniência de ser administrada semanalmente e é especialmente útil para pacientes com dificuldades de deglutição ou com alterações gastrointestinais. A buprenorfina não é indicada no tratamento da dor aguda. A dose inicial é de 5 mg. No início do tratamento, o paciente pode necessitar de outros analgésicos de curta duração até que se obtenha a analgesia adequada com a buprenorfina. Não se deve modificar a dose antes de 3 dias, uma vez que esse é o período necessário para que se estabeleça seu efeito máximo. A dose deve ser modificada de acordo com a resposta e a tolerabilidade do paciente. É permitida a aplicação de no máximo 2 adesivos transdérmicos em diferentes locais do corpo para se alcançar a dose desejada.<sup>1,6</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A buprenorfina liga-se com alta afinidade aos receptores opioides  $\mu$  (como agonista parcial) e ao receptor  $\kappa$  (como antagonista). Acredita-se que sua utilidade no tratamento da dependência de opioides seja devida à sua ação nos receptores  $\mu$ , pois é onde a heroína e outros opioides atuam como agonistas. A buprenorfina desloca os outros opioides, mas não ativa totalmente o receptor, causando efeitos fisiológicos e subjetivos limitados, com menor potencial para abuso. Além disso, doses maiores não produzem mais euforia ou depressão respiratória.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* sedação, náusea, vômito, constipação, cefaleia, hipotensão ortostática, perda de apetite, insônia, sudorese, tontura.

*Menos comuns:* agitação, alucinações, alterações hepáticas, ambliopia, anorexia, apneia, astenia, boca seca, confusão mental, depressão respiratória, miose, parestesias, retenção urinária, tremor.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ tratamento da dependência de opioides, abstinência e manutenção;<sup>2,3,4</sup>
- ▶ tratamento de quadros dolorosos.<sup>1,5,6</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade conhecida à buprenorfina;
- ▶ problemas respiratórios graves;
- ▶ uso concomitante de IMAOs;
- ▶ comprometimento hepático grave;
- ▶ íleo paralítico;
- ▶ alcoolismo vigente.



## INTOXICAÇÃO

Em casos de intoxicação, devem ser instituídas medidas de suporte geral ao paciente, incluindo monitoramento rigoroso das funções respiratória e cardíaca. O sintoma principal que requer intervenção é a depressão respiratória, que pode levar a parada respiratória e morte.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Estudos recentes mostram que o tratamento da dependência de opioides durante a gravidez diminui eventos adversos. A metadona é classicamente a opção para essa população, mas a buprenorfina tem se mostrado uma alternativa segura e eficaz, além de gerar síndrome de abstinência mais leve no neonato.<sup>7,8</sup> Os poucos dados disponíveis até o momento sugerem que não há efeitos deletérios do uso da buprenorfina durante a gestação. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

A buprenorfina é excretada no leite materno e deve ser evitada durante a amamentação. Todavia, em situações especiais, quando os benefícios superam os riscos, ela pode ser utilizada.

## **CRIANÇAS**

A segurança para uso antes dos 16 anos não foi devidamente estabelecida. O uso transdérmico tem sido testado para tratamento de dor decorrente de câncer em crianças, com bons resultados.<sup>5</sup>



## **IDOSOS**

Deve ser prescrita com cautela, devido à insuficiência de estudos nessa população. Um estudo que avaliou o uso transdérmico em idosos não mostrou alteração farmacocinética.<sup>9</sup>



## **PRECAUÇÕES**

1. Como a buprenorfina sofre metabolismo no fígado, os efeitos colaterais podem ser maiores em pacientes com função hepática diminuída ou que estejam tomando medicamentos que inibem o citocromo P450 3A4.
2. Depressão respiratória grave com morte foi relatada com o uso injetável concomitante com BZDs, álcool e opioides.
3. Alterações hepáticas podem ocorrer, desde elevação discreta das transaminases até insuficiência. Nos casos mais graves, em geral, há problemas hepáticos prévios, como hepatite B ou C ou uso de outras substâncias hepatotóxicas. Deve-se realizar monitoramento hepático periódico durante o uso de buprenorfina.
4. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com diminuição da função renal.
5. A administração crônica pode induzir dependência do fármaco.
6. A retirada deve ser feita de forma gradual, para evitar sintomas de retirada.
7. Os pacientes devem ser informados sobre a possibilidade de a buprenorfina alterar as habilidades físicas e mentais para a realização de atividades perigosas, como dirigir ou operar máquinas.
8. Assim como outros analgésicos opioides, a buprenorfina pode aumentar a pressão do LCS e deve ser utilizada com cautela em pacientes com traumatismo craniocéfálico ou em outras situações em que a pressão intracraniana possa estar aumentada.

## **REFERÊNCIAS**

1. Plosker GL, Lyseng-Williamson KA. Buprenorphine 5, 10 and 20 mug/h transdermal patch: a guide to its use in chronic non-malignant pain. CNS Drugs. 2012; 26(4):367-73.

PMID [22443154]

2. Ducharme S, Fraser R, Gill K. Update on the clinical use of buprenorphine: in opioid-related disorders. *Can Fam Physician*. 2012;58(1):37-41. PMID [22267618]
3. Meader N. A comparison of methadone, buprenorphine and alpha(2) adrenergic agonists for opioid detoxification: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2010;108(1-2):110-4. PMID [20074867]
4. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance *versus* placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD002207. PMID [24500948]
5. Ruggiero A, Coccia P, Arena R, Maurizi P, Battista A, Ridola V, et al. Efficacy and safety of transdermal buprenorphine in the management of children with cancer-related pain. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;60(3):433-7. PMID [23034996]
6. Wolff RF, Aune D, Truyers C, Hernandez AV, Misso K, Riemsma R, et al. Systematic review of efficacy and safety of buprenorphine *versus* fentanyl or morphine in patients with chronic moderate to severe pain. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(5):833-45. PMID [22443154]
7. Jones HE, Finnegan LP, Kaltenbach K. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence in pregnancy. *Drugs*. 2012;72(6):747-57. PMID [22512363]
8. Minozzi S, Amato L, Bellisario C, Ferri M, Davoli M. Maintenance agonist treatments for opiate-dependent pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD006318. PMID [24366859]
9. Al-Tawil N, Odar-Cederlof I, Berggren AC, Johnson HE, Persson J. Pharmacokinetics of transdermal buprenorphine patch in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69(2):143-9. PMID [22706617]



**BUPROPIONA**



**BUP**  
150 mg



**BUPIUM**  
150 mg



**INIP**  
150 mg



**NORADOP**  
150 mg



**ZETRON**  
150 mg



**ZYBAN**  
150 mg



**WELLBUTRIN XL**  
150 mg



**GENÉRICO**  
150 mg  
**(EUROFARMA)**

## **BUP (LAB. EUROFARMA)**

- ▶ Caixas com 12, 30 ou 60 comprimidos de 150 mg.

## **BUPIUM (LAB. EMS)**

► Caixas com 10, 30 ou 60 comprimidos de 150 mg.

## **BUPOGRAN (LAB. LEGRAND)**

► Caixas com 10, 30 ou 60 comprimidos de 150 mg.

**CLORIDRATO DE BUPROPIONA (LAB. EMS, EUROFARMA,  
GERMED, LEGRAND, NOVA QUÍMICA)**

► Caixas com 30 ou 60 comprimidos de 150 mg.



## **INIP (LAB. GERMED)**

- ▶ Caixas com 10 ou 30 comprimidos de 150 mg.

## **NORADOP (LAB. NOVA QUÍMICA)**

► Caixas com 10, 30 ou 60 comprimidos de 150 mg.

## **WELLBUTRIN SR (LAB. GLAXO SMITHKLINE)**

- ▶ Caixas com 30 comprimidos de liberação prolongada de 150 mg.

## **WELLBUTRIN XL (LAB. GLAXO SMITHKLINE)**

- ▶ Caixas com 7 ou 30 comprimidos de liberação estendida de 150 ou 300 mg.

## **ZETRON (LAB. LIBBS)**

► Caixas com 10 ou 30 comprimidos de 150 mg.

## ZYBAN (LAB. GLAXO SMITHKLINE)

► Caixas com 30 ou 60 comprimidos de 150 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A bupropiona é uma fenilaminocetona monocíclica, com estrutura semelhante à da anfetamina. É rapidamente absorvida no TGI (1,5 hora), e o pico plasmático da forma IR é atingido em aproximadamente 3 horas. Assim como esperado, as formulações SR, utilizadas em 2 doses diárias, e XL, em uma dose diária, têm tempos de absorção superiores (3 e 5 horas, respectivamente). Embora os tempos de absorção sejam diferentes, as 3 formas são consideradas bioequivalentes.<sup>1</sup> A absorção não sofre influência da ingestão de alimentos. Liga-se a proteínas plasmáticas em aproximadamente 85%, e a meia-vida é de 21 horas em média, podendo variar de 8 a 39 horas. Seis horas depois da administração, as concentrações plasmáticas são de apenas 30% da concentração no pico. Sua metabolização é predominantemente hepática, pela isoenzima CYP2B6, e potenciais interações com outros fármacos metabolizados pela isoenzima CYP2B6, como a nortriptilina, devem ser consideradas. Além disso, a bupropiona inibe moderadamente a isoenzima CYP2D6, reduzindo o *clearance* dos agentes metabolizados por essa enzima. A bupropiona tem metabólitos que parecem ser ativos (com efeitos do tipo anfetamina) e responsáveis pela ação clínica; a contribuição de cada um na resposta terapêutica, porém, ainda não é conhecida. Como os metabólitos têm meia-vida maior do que a própria bupropiona, após várias doses, a concentração plasmática é maior. Seu perfil de interações com outras substâncias é relativamente favorável.<sup>2,3</sup> A bupropiona atinge o estado de equilíbrio em 5 dias, e seus metabólitos, em 10 dias (em média 8 dias). Apresenta ampla distribuição nos tecidos. A eliminação do fármaco e de seus metabólitos ocorre em 87% pela urina e 10% pelas fezes.

É normalmente bem tolerada, devido ao seu perfil de efeitos colaterais. Raramente produz sedação e costuma causar pouca ou nenhuma disfunção sexual.<sup>3</sup> Concentra-se na saliva, produzindo um pouco de secura na boca. Raramente desencadeia “fissura” por doces, como os ADTs, e ganho de peso. Parece ser mais comum que gere uma leve diminuição do apetite do que o aumento.

A eficácia da bupropiona para depressão, mesmo grave, está bem estabelecida. O tratamento desses quadros em pacientes adultos deve iniciar com uma dose de 150 mg por dia, pela manhã. Após 7 dias com essa dose, pode-se aumentar para 300 mg diários (em 2 tomadas de 150 mg, para reduzir o risco de convulsões), se houver boa tolerância ao medicamento. Se, após 4 a 6 semanas, não houver resposta, ou se ela não for significativa, a dose pode ser aumentada no máximo até 450 mg por dia. Ultrapassada essa dose, o risco de convulsões é muito alto.

Além de eficaz no tratamento da depressão, a bupropiona revelou-se mais efetiva do que o placebo para auxiliar na cessação do tabagismo (iniciar ainda enquanto o paciente está fumando e reavaliar depois de 7 a 12 semanas). Em doses de 300 mg/dia, também se mostrou efetiva para o tratamento de disfunção sexual induzida por ISRSs.<sup>4</sup> No tratamento do TDAH, é considerada uma opção de segunda linha, depois do metilfenidato e da lisdexanfetamina,<sup>5,6</sup> mas pode ser uma opção interessante para pacientes com potencial de abuso de estimulantes. A bupropiona é um dos antidepressivos recomendados por especialistas para a depressão bipolar.<sup>7</sup>

Sua forma mais recente, a bupropiona XL, parece ser bioequivalente às apresentações de liberação imediata e SR e permite apenas uma dose diária, podendo otimizar a tolerabilidade e a adesão.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A bupropiona age como uma inibidora não seletiva dos transportadores da dopamina e da noradrenalina, inibindo a recaptação desses neurotransmissores. Alguns estudos sugerem uma ação antagonista nos receptores nACh, o que pode colaborar para sua ação no tratamento do tabagismo. Praticamente não tem ação sobre a recaptação da serotonina, apresentando efeitos sobre os sistemas de busca de novidade, gratificação ou prazer, em contraste com os ISRSs, que apresentam atuações mais notáveis sobre os comportamentos de inibição mediados pela rafe.<sup>2</sup>

Estudos pré-clínicos e observações empíricas sugerem que sintomas como retardo psicomotor, anedonia, hipersonia, pensamento lento, desatenção, pseudodemência e “fissura” sejam secundários à deficiência de dopamina. Tais sintomas parecem responder ao uso de bupropiona.

A bupropiona não tem efeitos sobre os receptores serotoninérgicos, muscarínicos, histaminérgicos e  $\alpha$ -adrenérgicos.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* boca seca, cefaleia, dor de garganta, fadiga, insônia, inquietude, náusea, perda de peso, taquicardia, tremores, vertigem, visão borrada.

*Menos comuns:* acatisia, agitação, alopecia, alteração do paladar, alucinações visuais e auditivas, anemia, anorexia, ansiedade, arritmia cardíaca, artralgia, aumento do apetite, aumento dos níveis de prolactina, convulsões, constipação intestinal, delírios, *delirium*, diarreia, discinesia, dispepsia, dor abdominal, dor torácica, edema, enxaqueca, estomatite, euforia, faringite, febre, flatulência, fraqueza, gagueira, ganho de peso, hipertensão, hiponatremia, hipotensão, ideação suicida, infecções da via aérea superior, impotência, insônia, irritabilidade, linfadenopatia, mialgia, mioclonia, noctúria, pancitopenia, parestesia, perda de memória, pseudoparkinsonismo, polaciúria, prurido, psicose, *rash* cutâneo, reação alérgica, retenção urinária, rubor, sedação, sialorreia, síncope, síndrome de Stevens-Johnson, sonolência, sudorese, virada maníaca, visão borrada, vômito, zumbido.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ TDM;<sup>8</sup>
- ▶ transtorno depressivo com padrão sazonal;<sup>9</sup>
- ▶ TDAH;<sup>5,6</sup>
- ▶ tabagismo.<sup>10</sup>

Evidências incompletas de eficácia:



- ▶ paraefeitos sexuais secundários ao uso dos ISRSs;<sup>4</sup>
- ▶ transtorno do interesse/excitação sexual feminino;
- ▶ depressão refratária associada aos ISRSs;
- ▶ episódios depressivos do TB;<sup>7</sup>
- ▶ TAG;
- ▶ prevenção de recaídas após cessação do tabagismo;
- ▶ tabagismo em pacientes com esquizofrenia;
- ▶ retirada da cocaína em dependentes;
- ▶ retirada da metanfetamina em dependentes;
- ▶ obesidade;
- ▶ fadiga induzida pelos ISRSs;
- ▶ fadiga devida a EM;
- ▶ fadiga relacionada ao câncer;
- ▶ apatia devida a síndromes cerebrais orgânicas.



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade ao fármaco ou a qualquer componente de sua formulação;
- ▶ bulimia e anorexia, devido ao maior risco de convulsões;
- ▶ epilepsia;
- ▶ traumatismo craniano;
- ▶ pacientes em fase de descontinuação abrupta de álcool ou sedativos (incluindo BZDs);
- ▶ administração concomitante de IMAOs (fazer um *washout* de 2 semanas do IMAO);
- ▶ tumores cerebrais e outras síndromes cerebrais orgânicas.



## INTOXICAÇÃO

Foram descritas superdoses de bupropiona de até 30 g, com relatos de crises

convulsivas em cerca de 1/3 dos casos. Como as convulsões podem surgir várias horas após a *overdose*, sugere-se um tempo de observação mínimo de 24 horas. A maioria dos pacientes, entretanto, não teve efeitos clinicamente significativos nem alterações de ECG ou EEG. Apesar disso, já existem relatos de óbitos decorrentes de parada cardíaca e *overdose* de bupropiona. Outros sintomas incluem ansiedade, pânico, agitação, confusão, sonolência, taquicardia sinusal, insuficiência respiratória, náusea e vômito, letargia, *delirium* e psicose.

Se o indivíduo estiver inconsciente ou letárgico, deve-se realizar lavagem gástrica logo após a ingestão ou usar carvão ativado até 12 horas depois. Devem ser adotadas também medidas para assegurar a ventilação e a reposição de líquidos. Realizar EEG e ECG nas primeiras 48 horas. A diálise parece não oferecer benefícios, pois a difusão da bupropiona dos tecidos para o plasma é muito lenta.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

A bupropiona atravessa a barreira placentária, devendo ser evitada durante a gravidez, principalmente no primeiro trimestre, situação em que está associada a defeitos leves no trato de via de saída do ventrículo esquerdo dos fetos expostos. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Deve ser descontinuada durante a lactação, pois é excretada no leite materno.

## **CRIANÇAS**

Nos poucos estudos com bupropiona em crianças, o medicamento foi superior ao placebo no tratamento do TDAH, mas seu TE foi inferior ao do metilfenidato. Esses estudos ainda são raros e envolvem um pequeno número de pacientes. A eficácia em quadros depressivos em crianças não está estabelecida até o momento. Deve ser evitada em pacientes com tiques e transtorno de Tourette, comuns em crianças com TDAH. Não é aprovada pela FDA para uso nessa população.

## **IDOSOS**

Embora existam poucos estudos com idosos, a bupropiona parece ser uma alternativa segura e eficaz para o tratamento da depressão nessa faixa etária. Como os idosos são mais propensos aos efeitos colaterais, e como seu metabolismo é mais lento, deve-se utilizar doses mais baixas que sejam efetivas e menores do que as usadas em adultos.

Os efeitos colaterais mais comuns foram insônia, inquietude e agitação, que melhoraram depois de 2 semanas ou com a redução da dose.



## **LABORATÓRIO**

O valor clínico da determinação da dosagem plasmática ainda não foi estabelecido. Estudos demonstraram que pode haver uma relação curvilínea de resposta (similar à da nortriptilina). Entretanto, pacientes não responsivos apresentaram altos níveis de seus metabólitos. Pode provocar resultados falso-positivos em testes de urina para anfetaminas. Em um estudo, foi observada uma pequena redução transitória na contagem de leucócitos.



## **PRECAUÇÕES**

1. Deve-se evitar o uso da bupropiona em pacientes que tenham predisposição a convulsões, tais como: aqueles que apresentam anormalidades no EEG, traumatismos craniocerebrais ou síndromes cerebrais orgânicas, epiléticos, alcoolistas após a suspensão do álcool ou após a suspensão de BZDs. Deve-se evitar, ainda, o uso concomitante em relação a outras substâncias que reduzam o limiar convulsivo e a administração de dose única em pacientes predispostos a convulsões.
2. A bupropiona deve ser evitada em pacientes com tumores prolactino-dependentes, uma vez que seus efeitos dopaminérgicos podem causar aumento nos níveis séricos

de prolactina.

3. Embora não haja evidências de hepatotoxicidade da bupropiona, a dose deve ser reduzida para 1/3 da normal em pacientes com diminuição da função hepática.
4. Usar com cuidado em pacientes com perda da função renal. Considerar redução de dose.
5. Em idosos, ter cautela com a associação com fluoxetina e paroxetina, que são metabolizadas pela CYP2D6, inibida fracamente pela bupropiona e por seu metabólito ativo, a hidroxibupropiona. A associação com fluoxetina também foi ligada a convulsões e *delirium* em alguns relatos de caso.
6. Hipertensos podem ter seus níveis pressóricos aumentados pela bupropiona.
7. Como ocorre com todos os antidepressivos, deve-se observar atentamente o RS, principalmente no início do tratamento e a cada aumento de dose. Em face do relato de casos fatais com a superdosagem, administrar com cuidado em pacientes suicidas (não prescrever mais do que uma caixa e deixar o medicamento com familiares).
8. Evitar a administração concomitante com IMAOs (fazer um *washout* de 2 semanas do IMAO).
9. Ter cuidado com o uso em pacientes com DP: quando utilizada em associação a antiparkinsonianos, pode produzir discinesias, alucinações e confusão mental.

## REFERÊNCIAS

1. Jefferson JW, Pradko JF, Muir KT. Bupropion for major depressive disorder: Pharmacokinetic and formulation considerations. Clin Ther. 2005;27(11):1685-95. PMID [16368442]
2. Findlay JW, Van Wyck Fleet J, Smith PG, Butz RF, Hinton ML, Blum MR, et al. Pharmacokinetics of bupropion, a novel antidepressant agent, following oral administration to healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol. 1981;21(2):127-35. PMID [6804243]
3. Ascher JA, Cole JO, Colin JN, Feighner JP, Ferris RM, Fibiger HC, et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. J Clin Psychiatry. 1995;56(9):395-401. PMID [7665537]
4. Taylor MJ, Rudkin L, Bullemor-Day P, Lubin J, Chukwujekwu C, Hawton K. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. Cochrane Database Syst Rev. 2013;5:CD003382. PMID [23728643]

5. Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugué M, Carpentier PJ, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry*. 2010;10:67. PMID 20815868]
6. Moriyama TS, Polanczyk GV, Terzi FS, Faria KM, Rohde LA. Psychopharmacology and psychotherapy for the treatment of adults with ADHD-a systematic review of available meta-analyses. *CNS Spectr*. 2013;18(6):296-306. PMID [23739183]
7. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*. 2013;170(11):1249-62. PMID [23030475]
8. Thase ME, Haight BR, Richard N, Rockett CB, Mitton M, Modell JG, et al. Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(8):974-81. PMID [16086611]
9. Modell JG, Rosenthal NE, Harriett AE, Krishen A, Asgharian A, Foster VJ, et al. Seasonal affective disorder and its prevention by anticipatory treatment with bupropion XL. *Biol Psychiatry*. 2005;58(8):658-67. PMID [16271314]
10. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD009329.PMID [23728690]





# BUSPIRONA



**ANSITEC**  
5 mg



**ANSITEC**  
10 mg



**BUSPANIL**  
5 mg



**BUSPAR**  
10 mg

## **ANSITEC (LAB. LIBBS)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 5 ou 10 mg.

## LYBRIDOS (EMOTIONAL BRAIN)

- Comprimidos com bupirone 10 mg e testosterona 0,5 mg (ainda não disponível no mercado brasileiro).



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A bupirone é um ansiolítico do grupo das azapironas com características farmacológicas distintas dos BZDs e de outros agentes ansiolíticos. É um agonista serotoninérgico parcial 5-HT<sub>1A</sub> e um antagonista dopaminérgico D<sub>2</sub>.<sup>1,2</sup> É rápida e bem absorvida após administração VO. É extensamente metabolizada no fígado, sobretudo por oxidação, produzindo metabólitos com quase 1/4 da atividade da bupirone. Apenas 4% do medicamento chega inalterado à circulação. Atinge o pico de concentração no sangue em aproximadamente 1,5 hora após a ingestão. A administração concomitante com alimentos retarda a absorção gastrointestinal, aumentando a quantidade de bupirone inalterada na circulação; a eficácia e a ocorrência de efeitos adversos, entretanto, não são afetadas. O equilíbrio plasmático é alcançado em aproximadamente 2 dias. Apesar de a absorção oral ser de 100%, sua biodisponibilidade é de apenas 4%, devido ao extenso metabolismo de primeira passagem. Mais de 95% do fármaco liga-se a proteínas plasmáticas, em especial à albumina (69%). O volume de distribuição após uma administração IV é de 5,3 L/kg. Sua meia-vida geralmente se situa entre 2 e 3 horas, podendo variar, entretanto, de 1 a 14 horas. Após uma única dose, 29 a 63% são excretados pela urina em 24 horas sob a forma de metabólitos. De 18 a 38% são excretados nas fezes.<sup>1,2</sup>

A bupirone foi aprovada em 1986 pela FDA como o primeiro medicamento não sedativo especificamente indicado para o tratamento do TAG. Nesse período, foi considerado um fármaco inovador porque, ao contrário dos medicamentos ansiolíticos existentes, como os BZDs e os barbitúricos, não causava sedação e não tinha risco de dependência, de abuso ou de síndrome de abstinência. No entanto, a bupirone vem apresentando resultados controversos no tratamento do TAG em diferentes revisões sistemáticas. Em uma delas, as azapironas, incluindo a bupirone, demonstraram ser superiores ao placebo e menos eficazes do que os BZDs no tratamento desse transtorno. Essa mesma revisão foi inconclusiva quanto à comparação das azapironas com antidepressivos, *kava-kava* ou psicoterapia.<sup>3</sup> Já em outra revisão sistemática, com

análise de TE no TAG, a bupirone não diferiu do placebo e teve um TE menor, em ordem decrescente, que a pregabalina, a hidroxizina, a venlafaxina XR, os BZDs e os ISRSs.<sup>4</sup> De qualquer maneira, a bupirone ainda parece ser uma escolha racional para pacientes que não toleram e/ou têm contraindicações em relação ao uso de BZDs e antidepressivos, situações frequentes em idosos. Um ECR demonstrou a eficácia da bupirone, comparada à sertralina, no tratamento do TAG em idosos.<sup>5</sup>

O tempo de latência para início do efeito é de 1 a 2 semanas, algumas vezes com melhora significativa somente após 4 a 6 semanas. Pacientes que usaram previamente BZDs respondem de forma pobre à bupirone, talvez por não sentirem de imediato os mesmos efeitos sedativos e relaxantes daqueles.<sup>6</sup>

Foram sugeridas indicações em vários transtornos: depressivo, obsessivo-compulsivo, de pânico e de ansiedade social, em crianças com TDAH, bem como na retirada de BZDs, mas a maioria não foi confirmada em ensaios clínicos.

Estudos isolados constataram eficácia no TEPT, na bulimia nervosa, nos sintomas negativos da esquizofrenia,<sup>7</sup> na adição ao álcool e à *Cannabis*<sup>8</sup> e na retirada de opioides.<sup>9</sup> Não existem evidências de que a bupirone seja efetiva no tratamento de diversas condições, como a síndrome pré-menstrual, a ansiedade pós-AVC, a adição à cocaína, em associação com a testosterona no transtorno do desejo sexual masculino hipotivo e em associação com a melatonina para o TDM. A bupirone aumenta a peristalse esofágica e a função do esfíncter esofágico superior em sujeitos saudáveis. Com base nisso, vem sendo estudada para o tratamento da dispepsia funcional, ainda com poucos resultados consistentes.

A dose inicial para o tratamento da ansiedade é de 15 mg/dia, dividida em 3 tomadas de 5 mg. Duas doses diárias de 7,5 mg parecem ser igualmente efetivas. A dose pode ser ajustada de acordo com o quadro do paciente, adicionando-se 5 mg a cada 2 ou 3 dias. Em geral, a dose média no TAG varia entre 30 e 40 mg/dia. A dose máxima é de 60 mg/dia; entretanto, doses de até 90 mg já foram utilizadas. Em princípio, 2 doses diárias de 15 mg têm mesmo efeito no controle dos sintomas de ansiedade que 3 doses diárias de 10 mg. Não há necessidade de ajustar as doses para idosos. Os pacientes com insuficiência hepática ou renal devem ser monitorados, e, se necessário, a dose deve ser diminuída.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O mecanismo de ação da buspirona não é bem conhecido e envolve vários neurotransmissores. Embora apresente ação ansiolítica, não atua como os BZDs por meio do complexo GABA-canais de cloro e não apresenta efeitos hipnóticos, anticonvulsivantes e de relaxamento muscular.

A buspirona é o protótipo do ansiolítico agonista parcial  $5\text{-HT}_{1A}$ . Tem alta afinidade serotoninérgica, pré e pós-sináptica. Nos receptores  $5\text{-HT}_{1A}$  pré-sinápticos (autorreceptores), age como se fosse um antagonista: sua ativação pela buspirona inibe a descarga serotoninérgica do núcleo dorsal da rafe, diminuindo o *turnover* da serotonina. Nos receptores pós-sinápticos, atua como agonista parcial. Acredita-se que, em função da demora do início, a ação ansiolítica dos agonistas parciais  $5\text{-HT}_{1A}$  deva-se mais a fenômenos de adaptação neuronal do que propriamente à ocupação imediata de receptores, de forma semelhante ao que ocorre com os antidepressivos no tratamento da depressão.

A buspirona tem fraca afinidade pelos receptores  $D_2$  e  $D_3$ . Em estudos com animais, em doses elevadas, aumentou a atividade dopaminérgica na substância negra. Estimula a produção da prolactina, podendo causar irregularidades menstruais e galactorreia. Esse efeito é dose-dependente.

Seu metabólito principal (1PP) atua nos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, aumentando os níveis de noradrenalina, razão pela qual não é eficaz no pânico ou na síndrome de abstinência de BZDs.<sup>1</sup> Não piora as habilidades motoras após administração aguda ou crônica. Interage pouco com depressores do SNC, como o álcool. Sua interrupção não causa síndrome de abstinência nem dependência. Sua principal desvantagem em relação aos BZDs é a demora de 2 semanas ou mais para o início de ação.

O uso da buspirona não indica tolerância cruzada com os BZDs e os barbitúricos. Pode, entretanto, ser o fármaco de escolha em pacientes ansiosos com alto potencial de abuso de substâncias e/ou dependentes de álcool e ansiolíticos.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* cefaleia, excitação, insônia, náusea, nervosismo, sudorese e tontura.

*Menos comuns:* alergia, acatisia, anorgasmia, amenorreia, anemia, agranulocitose, anorexia, boca seca, cãibra, cefaleia, congestão nasal, contraturas musculares, constipação intestinal, desconforto gástrico, depressão, diarreia, diminuição ou aumento da libido, disfagia, disforia, dificuldade para urinar, distonia, dor no peito, dor de garganta, dor nos seios, edema, ER, eosinofilia, fadiga, falta de ar, flatulência, galactorreia, ganho ou perda de peso, ginecomastia, hepatotoxicidade, hiperprolactinemia, hiperventilação, impotência, inquietude, insônia, linfocitopenia, movimentos involuntários, palpitações, pesadelos, precipitação de glaucoma, prurido, *rash* cutâneo, rigidez muscular, sedação, taquicardia, tremores, trombocitopenia, virada maníaca, vômito, zumbido.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ TAG;<sup>3,4</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ quadros mistos de ansiedade e depressão;
- ▶ como potencializador de APs no tratamento de sintomas negativos da esquizofrenia;<sup>7</sup>
- ▶ adição à *Cannabis*, ao álcool e à cocaína;<sup>8</sup>
- ▶ retirada de opioides;<sup>9</sup>
- ▶ TEPT;
- ▶ bulimia nervosa;
- ▶ síndrome pré-menstrual;
- ▶ ansiedade pós-AVC;

- ▶ em associação à testosterona no transtorno do desejo sexual hipoativo;
- ▶ em associação à melatonina no TDM;
- ▶ dispepsia funcional.



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade ao fármaco;
- ▶ uso associado de IMAOs;
- ▶ IR (contraindicação relativa);
- ▶ glaucoma agudo;
- ▶ lactação;
- ▶ insuficiência hepática grave.



## INTOXICAÇÃO

Não foram observados óbitos em humanos por superdosagem acidental ou deliberada, e a dose letal média é estimada em 160 a 550 vezes a dose diária recomendada. Os sintomas são náusea, vômito, sonolência, tontura, miose e distúrbios gástricos, parestesias e convulsões.

Tratamento da superdosagem: medidas gerais de suporte, seguidas de lavagem gástrica imediata.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Não há evidências de teratogenicidade em animais ou humanos. Estudos envolvendo ratos e utilizando doses 30 vezes maiores do que as máximas usadas em humanos não evidenciaram a ocorrência de efeitos teratogênicos. Contudo, não há pesquisas que garantam seu uso seguro na gravidez. Portanto, deve-se avaliar a relação risco-benefício para decidir sua utilização. Categoria B da FDA.



## **LACTAÇÃO**

É excretada no leite de ratos e, possivelmente, no de humanos, devendo, por esse motivo, ser evitada durante o aleitamento materno.

## **CRIANÇAS**

A buspirona demonstrou ser bem tolerada em crianças e em adolescentes em doses de 30 mg ou mais. Em crianças, os níveis séricos tendem a ser mais elevados do que em adultos. Os efeitos colaterais mais comuns são tontura, desconforto gastrointestinal e cefaleia.<sup>10</sup>

## **IDOSOS**

A eficácia e a tolerabilidade da buspirona foram avaliadas no tratamento da ansiedade em idosos sob doses que variaram de 15 a 30 mg. O tratamento foi bem tolerado, sendo que mais de 75% dos pacientes não relataram reações adversas.<sup>5</sup>



## **LABORATÓRIO**

Os níveis séricos são proporcionais às doses ingeridas. Pode (muito raramente) causar elevação da TGO/AST e da TGP/ALT, eosinofilia, leucopenia e trombocitopenia, bem como hiperprolactinemia, que é um efeito dose-dependente.



## **PRECAUÇÕES**

1. Embora aparentemente não comprometa o desempenho motor, é conveniente, em função das diferentes respostas individuais, recomendar ao paciente que tenha cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas perigosas.
2. Administrar com cautela em pacientes com insuficiência hepática e/ou renal.
3. É importante lembrar que a buspirona pode elevar a PA se utilizada com IMAOs.
4. Ter cuidado com a combinação com ISRSs: podem ocorrer convulsões e síndrome serotoninérgica.
5. A biodisponibilidade da buspirona é maior quando ingerida com alimentos. Assim, recomenda-se que o paciente ingira a medicação sempre da mesma forma, ou seja, sempre com alimentos ou sempre sem, para não haver flutuação do nível sérico durante o tratamento.
6. A frequência cardíaca deve ser avaliada periodicamente em pacientes sob uso desse fármaco.

## REFERÊNCIAS

1. Gelemborg AJ. Buspirone: seven-year update. *J Clin Psychiatry*. 1994;55(5):222-9. PMID [8071276]
2. Napoliello MJ, Domantay AG. Buspirone: a worldwide update. *Br J Psychiatry Suppl*. 1991;159(12):40-4. PMID [1840762]
3. Chessick CA, Allen MH, Thase M, Batista Miralha da Cunha AB, Kapczinski FF, de Lima MS, et al. Azapirones for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD006115. PMID [16856115]
4. Hidalgo RB, Tupler LA, Davidson JR. An effect-size analysis of pharmacologic treatments for generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol*. 2007; 21:864-72. PMID [17984162]
5. Mokhber N, Azarpazhooh MR, Khajehdaluee M, Velayati A, Hopwood M. Randomized, single-blind, trial of sertraline and buspirone for treatment of elderly patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;64(2):128-33. PMID [20132529]
6. Sellers EM, Schneidman JF, Romach MK, Kaplan HL, Somer GR. Comparative drug effects and abuse liability of lorazepam, buspirone and secobarbital in nondependent subjects. *J Clin Psychopharmacol*. 1992;12(2):79-85. PMID [1573044]
7. Ghaleiha A, Noorbaa AA, Farnaghi F, Hajiazim M, Akhondzadeh S. A double-blind, randomized, and placebo-controlled trial of buspiroone added do risperidone in patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2010; 30(6):678-82. PMID [21105281]
8. McRae-Clark AL, Carter RE, Killeen TK, Carpenter MJ, Wahquist AE, Simpson SA, et al. A placebo-controlled trial of buspirone for the treatment of marijuana dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2009;105(1-2):132-8. PMID [19699593]
9. Buydens-Branchey L, Branchey M, Reel-Brander C. Efficacy of buspirone in the treatment of opioid withdrawal. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(3):230-6. PMID [15876901]
10. Salazar DE, Frackiewicz EJ, Dockens R, Kollia G, Fulmor IE, Tigel PD, et al. Pharmacokinetics and tolerability of buspirone during oral administration to children and adolescents with anxiety disorder and normal healthy adults. *J Clin Pharmacol*. 2001; 41(12):1351-8. PMID [11762563]



**CARBAMAZEPINA**



**TEGRETARD**  
200 mg



**TEGRETARD**  
400 mg



**TEGRETOL**  
200 mg



**TEGRETOL CR**  
200 mg



**TEGRETOL**  
400 mg



**TEGRETOL CR**  
400 mg



**GENÉRICO**  
200 mg  
(EUROFARMA)



**GENÉRICO**  
200 mg  
(MEDLEY)



**GENÉRICO**  
(MEDLEY)  
400 mg



**GENÉRICO**  
20 mg/mL  
(MEDLEY)



**GENÉRICO**  
200 mg  
(SANVAL)

## **CARBAMAZEPINA (LAB. ABBOTT, EMS, NOVARTIS)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 200 ou 400 mg.

## **CARBAMAZEPINA (LAB. BIOSINTÉTICA)**

► Caixas com 30 comprimidos de 200 mg.



## **CARBAMAZEPINA (LAB. EUROFARMA)**

► Caixas com 20 ou 100 comprimidos de 200 mg.

## **CARBAMAZEPINA (LAB. FURP)**

► Caixas com 500 comprimidos de 200 mg.

## **CARBAMAZEPINA (LAB. GERMED)**

- ▶ Caixas com 10 comprimidos de 200 ou 400 mg;
- ▶ caixas com 20 ou 60 comprimidos de liberação lenta de 400 mg.

## **CARBAMAZEPINA (LAB. LFM)**

► Caixas com 10 comprimidos de 200 mg.

## **CARBAMAZEPINA (LAB. MEDLEY)**

- ▶ Frasco com 100 mL de suspensão oral com 20 mg/mL;
- ▶ caixas com 20, 30, 60 ou 200 comprimidos de 200 mg;
- ▶ caixas com 20 ou 30 comprimidos de 400 mg.

## **CARBAMAZEPINA (LAB. HIPOLABOR)**

- ▶ Frasco com 100 mL de suspensão oral com 20 mg/mL.

## **CARBAMAZEPINA (LAB. NEO QUÍMICA)**

► Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 200 mg.

## **CARBAMAZEPINA (LAB. SANVAL)**

- ▶ Caixas com 20 ou 500 comprimidos de 200 mg;
- ▶ frasco com 100 mL de suspensão oral com 20 mg/mL.



## **CARBAMAZEPINA (LAB. TEUTO)**

- ▶ Caixas com 20, 50 ou 500 comprimidos de 200 mg;
- ▶ caixas com 20, 50 ou 500 comprimidos de 400 mg.

## **CARBAMAZEPINA (LAB. UNIÃO QUÍMICA)**

- ▶ Caixas com 20, 30, 60, 100, 200 ou 500 comprimidos de 200 mg;
- ▶ frascos com 100 mL de suspensão a 20 mg/mL.

## **CARBAZOL (LAB. CIBRAN)**

► Caixas com 240 comprimidos de 200 mg.

## **CARMAZIN (LAB. TEUTO)**

► Caixas com 20 comprimidos de 200 ou 400 mg.

## **CONVULSAN (LAB. SANVAL)**

► Caixas com 20 ou 500 comprimidos de 200 mg.

## **TEGRETARD (LAB. CRISTÁLIA)**

► Caixas com 20 comprimidos de 200 ou 400 mg.

## **TEGRETOL (LAB. NOVARTIS)**

- ▶ Caixas com 20 ou 60 comprimidos de 200 mg;
- ▶ caixas com 20 comprimidos de 400 mg;
- ▶ frascos com 100 mL de suspensão a 20 mg/mL.

## **TEGRETOL CR (LAB. NOVARTIS)**

- ▶ Caixas com 20 ou 60 comprimidos divisíveis de liberação lenta de 200 mg;
- ▶ caixas com 20 ou 60 comprimidos divisíveis de liberação lenta de 400 mg.



## **TEGREX (LAB. NEO QUÍMICA)**

► Caixas com 20 ou 500 comprimidos de 200 mg.

## **TEGREZIN (LAB. CAZI QUÍMICA)**

► Caixas com 20 comprimidos de 200 mg.

## UNI CARBAMAZ (LAB. UNIÃO QUÍMICA)

► Frascos com 100 mL de suspensão a 20 mg/mL.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A carbamazepina foi sintetizada pela primeira vez em 1952. Foi utilizada inicialmente no tratamento da neuralgia do trigêmeo (1962) e aprovada para a epilepsia em 1974. Mais tarde, passou a ser administrada em pacientes com mania e comportamento agressivo. É um derivado iminoestilbeno, que apresenta um anel tricíclico semelhante à imipramina, o qual estaria correlacionado a efeitos analgésicos e anti-histamínicos (diferentemente de outros anticonvulsivantes).

Após ingestão oral, sua absorção é lenta e errática. O pico sérico plasmático é atingido entre 4 e 8 horas, após a ingestão de cp, e em 2 horas, no uso suspensão oral. Sua ligação com proteínas plasmáticas situa-se em torno de 75 a 80%; mas seu efeito terapêutico está relacionado à porção livre, que varia de 7 a 31%. A biodisponibilidade da formulação de liberação lenta é 15% mais baixa do que a das demais preparações orais. Seu metabolismo é principalmente hepático, por meio do sistema mitocondrial oxidativo CYP3A4, com inúmeros metabólitos. Menos de 3% é excretado de forma inalterada pela urina. A meia-vida está entre 18 e 54 horas (média de 24 horas, antes do processo de autoindução do metabolismo).

A carbamazepina é uma potente indutora de enzimas hepáticas, particularmente CYP3A4, CYP1A2 e CYP2C9, induzindo seu próprio metabolismo, podendo sua meia-vida ser reduzida para 8 horas com o uso crônico – razão pela qual é fundamental controlar seus níveis séricos nos primeiros meses de uso. A autoindução (taquifilaxia)<sup>1</sup> costuma completar-se em 2 a 4 semanas. Além disso, interfere no metabolismo de muitos medicamentos, como ADTs e vários APs. É excretada pelo rim (72%) e pelas fezes (28%).

A carbamazepina tem eficácia comprovada no tratamento de mania aguda, no episódio misto e, com evidências discretamente menores, na fase de manutenção.<sup>1-3</sup> Quando associada a outros estabilizadores do humor (em especial ao lítio), diminui a taxa de recorrência e hospitalizações no tratamento de manutenção do TB.<sup>4</sup> Também, em casos de ciclagem rápida, sua adição ao regime farmacológico promove benefícios

profiláticos consideráveis.<sup>2</sup>

As doses para tratamento de mania aguda variam de 800 a 1.600 mg/dia, em média 1.000 a 1.200 mg/dia, divididas em 3 a 4 tomadas. A dose inicial é de 200 mg à noite, com aumentos graduais para evitar efeitos colaterais. Um esquema possível de aumento na mania aguda seria elevar 200 mg a cada 3 ou 5 dias. Após 5 dias de uma dose estável (p. ex., 800 mg/dia), fazer uma dosagem sérica (com intervalo de 12 horas entre a tomada e a coleta sanguínea) e, de acordo com os níveis e com a resposta clínica, seguir aumentando a dosagem, se necessário. Após 2 a 4 semanas de tratamento, a meia-vida é reduzida pela autoindução do metabolismo, sendo recomendável ingerir a dose diária em mais tomadas ao dia (p. ex., 3 a 4 vezes) ou, preferencialmente, aumentar a dosagem. Atualmente, a carbamazepina aprovada pela FDA para mania aguda é a de liberação lenta. Essa apresentação pode ser prescrita em 2 vezes ao dia (excepcionalmente, podendo ser administrada em tomada única à noite). No tratamento das neuropatias, a dosagem varia entre 300 e 1.200 mg/dia, dividida em 2 (liberação lenta) ou 3 (liberação imediata) vezes. A formulação de liberação lenta apresenta menos efeitos colaterais autonômicos, gastrintestinais e de sedação.

A administração da formulação em suspensão não deve ocorrer simultaneamente a outros medicamentos líquidos (inclusive os APs). A ingestão do medicamento deve ocorrer durante as refeições. A mudança da prescrição de cp para suspensão deve ser pela mesma dose/dia, mas dividida em tomadas mais frequentes. Se uma dose não for administrada, e o horário da próxima ingestão estiver próxima, não tomar a dose “esquecida”. A interrupção do uso do medicamento deve ser executada lentamente.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A carbamazepina é um fármaco complexo que tem importante ação anticonvulsivante, podendo, entretanto, ocasionar convulsões na superdosagem. Pouco se sabe sobre os mecanismos pelos quais ela exerce o efeito antimaníaco.

O principal mecanismo da carbamazepina é o bloqueio dos canais de sódio pré-sinápticos voltagem-dependentes. Acredita-se que esse bloqueio iniba a liberação de glutamato na fenda sináptica e estabilize as membranas neuronais. Essas ações seriam as responsáveis pelos efeitos anticonvulsivante e analgésico (central e periférico), via

diminuição dos impulsos neuronais excitatórios espontâneos. Subagudamente, a carbamazepina reduz a metabolização (*turnover*) da dopamina e, em concentrações maiores, inibe a recaptação da noradrenalina e da serotonina, o que poderia explicar suas propriedades antimaníacas.

As ações anticonvulsivantes parecem ser exercidas na amígdala, por meio de receptores BZDs do tipo periférico. Esse sistema está relacionado à entrada do cálcio e ao transporte de colesterol na membrana, produzindo aumento na formação de pregnenolona, que posteriormente é transformada em um esteroide neuroativo com ação anticonvulsivante nos receptores BZDs do tipo central.

A carbamazepina atua, ainda, sobre o GABA (diminui seu *turnover*) e sobre o glutamato (bloqueando receptores glutamatérgicos do tipo NMDA) e apresenta uma atividade anticolinérgica moderada. Por fim, com o uso crônico, ela apresentaria algumas ações antidepressivas, com uma série de ações de longo prazo sobre o TRH, a substância P, a somatostatina, os receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, a adenosina e o *turnover* do  $IP_3$ .



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* ataxia, diplopia, fadiga, náusea, reações alérgicas na pele, sonolência, tontura, vômito.

*Menos comuns:* adenopatia, agranulocitose, albuminúria, alopecia, alteração do ECG, alteração da função hepática, alucinações visuais, anemia aplásica, aumento do apetite, bradicardia, cefaleia, colangite, confusão, constipação, coronariopatia (agravamento), dificuldade de memória, diminuição da libido, diplopia, dor abdominal, depressão da medula óssea, dermatite esfoliativa, diarreia, redução da densidade óssea, diminuição da testosterona, disartria, dor articular, edema, eosinofilia, eritema multiforme, fotossensibilidade cutânea, ganho de peso, gastrite, hepatotoxicidade, hipercolesterolemia, hipertensão (agravamento), hipertrigliceridemia, hiponatremia, hipotireoidismo (diminuição de  $T_3$  e  $T_4$ , mas não do TSH), hirsutismo, icterícia, impotência, ICC, insônia, leucopenia, mialgia, neurite periférica, nistagmo, pancreatite, parestesia, pneumonite, polaciúria, prostatismo, prurido, psicose, púrpura, retenção urinária, SIADH, síndrome de Stevens-Johnson, sudorese, diminuição do sono REM,

tremores finos, trombocitopenia, tromboembolismo, tromboflebite, urticária, xerostomia, zumbido.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ diversas apresentações de crises convulsivas (parciais simples e complexa e tônico-clônica generalizada);
- ▶ episódio de mania aguda, no TB tipo I;<sup>1,3,4</sup>
- ▶ episódio misto, no TB tipo I;<sup>3</sup>
- ▶ nevralgia do trigêmeo.<sup>3</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ episódio depressivo bipolar (especialmente em associação com lítio);<sup>1,3</sup>
- ▶ episódio depressivo unipolar refratário;<sup>5</sup>
- ▶ manutenção profilática no TB (especialmente cicladores rápidos, mania disfórica, bipolar tipo II, comorbidade com abuso de substâncias);<sup>3</sup>
- ▶ transtorno esquizoafetivo (especialmente em episódio depressivo com delírios incongruentes);<sup>1,3</sup>
- ▶ esquizofrenia com comportamento agressivo;<sup>3</sup>
- ▶ coreoatetose paroxística;
- ▶ nevralgia do glossofaríngeo;<sup>6</sup>
- ▶ dor secundária a neuropatia diabética;<sup>6</sup>
- ▶ síndrome de abstinência de álcool de intensidade moderada a grave em pacientes internados.<sup>7</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTAS**

- ▶ Doenças hematopoiéticas;
- ▶ doença hepática;
- ▶ história de depressão da medula óssea;
- ▶ história de agranulocitose por clozapina;
- ▶ história de alergia à carbamazepina;
- ▶ história de alergia a ADTs;
- ▶ uso concomitante ou nos últimos 14 dias de IMAOs;
- ▶ uso concomitante de nefazodona;
- ▶ uso concomitante de clozapina;
- ▶ primeiro trimestre de gravidez.

## RELATIVAS

- ▶ DCVs (IAM, ICC, arritmias, bloqueios cardíacos, coronariopatias, tromboembolismo);
- ▶ glaucoma;
- ▶ retenção urinária.



## INTOXICAÇÃO

Os sintomas manifestam-se entre 1 e 3 horas após a ingestão do medicamento. Os sintomas neuromusculares são os mais proeminentes. Em geral, surgem tonturas, dificuldade respiratória, estupor, arritmias ventriculares, alterações na PA, convulsões, mioclonia, retenção urinária, nistagmo, hiper-reflexia inicial seguida de hiporreflexia, hipotermia, depressão respiratória e coma. Óbitos raros ocorreram mesmo em pessoas que ingeriram 10 a 20 g. O risco maior é em crianças.<sup>8</sup>



## MANEJO

- ▶ Se não houver alteração do sensório, induzir vômito imediatamente.
- ▶ Fazer lavagem gástrica e administrar carvão ativado (5 a 100 g a 12,5 g/h), mesmo que a ingestão tenha sido há mais de 4 horas. Se houve consumo associado de álcool, a lavagem gástrica é primordial.
- ▶ Monitorar os níveis séricos do medicamento.
- ▶ Manter as vias aéreas permeáveis.
- ▶ Se houver hipotensão, elevar as pernas do paciente; se for grave, empregar vasopressores.
- ▶ Controlar as convulsões (se ocorrerem).
- ▶ Administrar carvão ativado a cada 4 a 6 horas e sorbitol a 70% por sonda nasogástrica para catarse, especialmente se os níveis séricos estiverem elevados.
- ▶ Se houver coma, utilizar o flumazenil para bloqueio central.
- ▶ Fazer hemodiálise ou hemoperfusão em pacientes com condições cardiocirculatórias instáveis ou epilepsia complicada com hipomotilidade intestinal que não tenham respondido à terapia convencional.<sup>8</sup>



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## GRAVIDEZ

A carbamazepina está associada a um risco de 2 a 3 vezes maior para malformações, em especial espinha bífida, quando utilizada nos 2 primeiros trimestres de gestação.<sup>9</sup> Ainda pode causar fenda palatina, atresia anal, meningocele e “face anticonvulsivante” (hipoplasia da região média da face, nariz curto, narinas evertidas e lábio superior longo). O recém-nascido exposto à carbamazepina na gestação pode apresentar deficiência reversível de vitamina K, coagulopatia e hemorragia cerebral com lesão neurológica irreversível. Também estão descritos hepatotoxicidade, baixo peso ao nascimento (redução de 250 g) e piora da *performance* verbal em idade escolar. Por essas razões, deve ser evitada durante a gravidez.<sup>9</sup> Entretanto, uma revisão evidenciou que a carbamazepina apresentaria um dos riscos mais baixos para teratogenicidade em relação a outros antiepiléticos, especialmente quando comparada ao AVP.<sup>10,11</sup> A suplementação de folato (4 a 5 mg/dia) no período periconcepcional está associada a taxas menores de defeitos no tubo neural. Categoria D da FDA.

## **LACTAÇÃO**

A carbamazepina é transferida para o leite materno com uma relação de 0,4 – 0,7 entre a concentração no leite e a concentração no soro materno. O ideal é que seu uso seja evitado, mas pode ser utilizada, desde que a evolução do lactente seja monitorada. Se ocorrer irritabilidade ou sedação, o medicamento deverá ser interrompido.

## **CRIANÇAS**

Existe a prática clínica de tratar com psicofármacos crianças que apresentem comportamento agressivo e impulsivo, principalmente aquelas com lesão cerebral. Em função da maior eliminação do medicamento, as crianças podem necessitar de doses proporcionalmente mais altas que os adultos. Para crianças com menos de 6 anos, as doses iniciais devem ser estabelecidas entre 10 e 20 mg/kg/dia divididas em 2 a 3 (cp) ou 4 vezes ao dia (suspensão oral), e os níveis séricos devem situar-se entre 4 e 12 µg/mL. O aumento da dose deve ser semanal, até a obtenção da resposta terapêutica adequada. A dosagem máxima é de 35 mg/kg/dia. Já em crianças de 6 a 12 anos, inicia-se com 100 mg 2 vezes ao dia (para cp de liberação imediata ou lenta) ou 50 mg 4 vezes ao dia (para suspensão oral). Aumenta-se 100 mg/dia, em intervalos semanais, com dose média de 400 a 800 mg/dia, não excedendo 1.000 mg/dia. Com a formulação de liberação imediata, prescreve-se 3 a 4 vezes ao dia; com a liberação lenta, 2 vezes ao dia.

## **ADOLESCENTES (MAIORES DE 12 ANOS)**

Inicia-se o medicamento como nos adultos, com aumentos de 200 mg/dia, em intervalos semanais, com dose média de 800 a 1.200 mg/dia, não excedendo 1.000 mg/dia (12 a 15 anos) e 1.200 mg/dia (15 a 18 anos).

## IDOSOS

A carbamazepina pode desencadear ou exacerbar sintomas psicóticos, confusão e/ou agitação. As doses devem ser menores, devido ao metabolismo hepático geralmente diminuído nessa faixa etária. A dose inicial deve ser de 100 mg/dia, com aumentos de 100 mg/semana. A hiponatremia e os efeitos cognitivos negativos, como sedação, desorientação e dificuldade de memória, são mais frequentes nessa população.<sup>2</sup>



## LABORATÓRIO

Os níveis séricos do fármaco, para fins terapêuticos, devem situar-se entre 6 a 8 e 12 µg/mL. Esses níveis baseiam-se no uso clínico em indivíduos com epilepsia e não se correlacionam à resposta clínica em pacientes com transtornos psiquiátricos.

Sugere-se realizar hemograma e contagem de plaquetas antes do uso: 1 vez por semana nos primeiros 2 a 3 meses de tratamento e, após, a cada 3 meses durante todo o tratamento, devido ao risco de complicações hematológicas (anemia aplásica, leucopenia, trombocitopenia). Febre ou infecção inexplicadas podem ser indício de reação hematopoiética. A carbamazepina deverá ser interrompida se a contagem de leucócitos estiver abaixo de 3.000/mm<sup>2</sup> ou menor que 1.000 a 1.500 neutrófilos por mm<sup>2</sup>. Eventualmente, deve-se monitorar albumina, tempo de protrombina, K<sub>TT</sub>P, bilirrubinas, sódio, TGO/AST e TGP/ALT. Caso essas duas enzimas apresentem níveis 3 vezes maiores que o normal, a carbamazepina deverá ser interrompida.

O risco de hepatotoxicidade é particularmente significativo para crianças com menos de 10 anos que utilizam vários anticonvulsivantes e em níveis séricos elevados de carbamazepina. Em geral, é um quadro reversível.

A carbamazepina pode aumentar os níveis séricos de T<sub>4</sub> e T<sub>3</sub>, sem aumento associado do TSH. O medicamento também pode produzir aumento dos níveis séricos de colesterol total, principalmente pelo aumento do colesterol HDL. Tais resultados não costumam ser clinicamente relevantes. A carbamazepina pode interferir no teste de supressão da dexametasona e pode causar resultados falso-positivos em testes de gravidez.



## PRECAUÇÕES

1. Avisar o paciente sobre os efeitos colaterais iniciais mais comuns, como sonolência, ataxia, náusea, vômito, vertigem e visão borrada. Eles são comuns no início do tratamento, dose-dependentes e reversíveis. Os efeitos colaterais gastrointestinais podem diminuir se a ingestão do medicamento for concomitante às refeições.
2. Deve-se atentar a possíveis sinais de intoxicação, que podem levar a uma reação fatal. As reações adversas mais graves ocorrem nos sistemas hematopoiético, hepático e cardiovascular.
3. Realizar os controles laboratoriais recomendados.
4. O paciente deve informar ao médico se está sob uso de outros fármacos, uma vez que a carbamazepina é um potente indutor de enzimas hepáticas, interferindo no metabolismo de vários medicamentos (ACOs, pancurônio, teofilina, morfina, T<sub>4</sub>, etc., assim como de diversos psicofármacos).
5. Embora rara, pode haver hepatotoxicidade, geralmente reversível, a qual, ao que tudo indica, pode ser uma reação alérgica. O risco é maior para crianças com menos de 10 anos, particularmente na faixa de 0 a 5 anos, que estejam utilizando diversos anticonvulsivantes. Atentar para sintomas como febre, *rash* cutâneo, elevação de transaminases e bilirrubinas, eosinofilia e sensibilidade ou aumento do fígado.<sup>12</sup> O medicamento deve ser descontinuado no primeiro sinal de *rash*, a não ser que não esteja comprovadamente associado ao fármaco.
6. A carbamazepina deve ser guardada em um lugar protegido do calor ou da umidade. Sob umidade, pode perder até 1/3 de sua atividade.
7. Indivíduos de origem asiática apresentam 10 vezes mais risco de desenvolver reação dermatológica – rara, mas grave – com o uso de carbamazepina.
8. Estimular e assegurar o uso de métodos anticoncepcionais nas pacientes em idade fértil (devido ao risco de efeitos teratogênicos). Atentar, porém, à redução de efeito do ACO em razão da interação com a carbamazepina.
9. Orientar o paciente a não mastigar as pílulas de liberação lenta, pois o pico plasmático pode apresentar-se muito alto.

10. A carbamazepina, como outros anticonvulsivantes, pode aumentar o risco de ideação e/ou comportamento suicida. Isso está mais associado ao uso desse medicamento em casos de convulsão/epilepsia do que em transtornos psiquiátricos.

## REFERÊNCIAS

1. Post R, Ketter TA, Uhde T, Ballanger JC. Thirty years of clinical experience with carbamazepine in the treatment of bipolar illness: principles and practice. *CNS Drugs*. 2007;21(1):47-71. PMID [17190529]
2. Nasrallah HA, Ketter TA, Kalali AH. Carbamazepine and valproate for the treatment of bipolar disorder: a review of the literature. *J Affect Disord*. 2006;95(1-3):69-78. PMID [16780960]
3. Hirschfeld RMA, Kasper S. A review of the evidence for carbamazepine and oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004;7(4):507-22. PMID [15458610]
4. Ceron-Litvoc D, Soares BG, Geddes J, Litvoc J, de Lima MS. Comparison of carbamazepine and lithium in treatment of bipolar disorder : a systematic review of randomized controlled trials. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2009;24(1):19-28. PMID [19053079]
5. Zhang ZJ, Tan QR, Tong Y, Li Q, Kang WH, Zhen XC, et al. The effectiveness of carbamazepine in unipolar depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Affect Disord*. 2008;109:91-7. PMID [18093662]
6. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;19(1):CD005451. PMID [21249671]
7. Barrons R, Roberts N. The role of carbamazepine and oxcarbazepine in alcohol withdrawal syndrome. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(2):153-67. PMID [20456734]
8. Spiller HA. Management of carbamazepine overdose. *Pediatric Emergency Care*. 2001;17(6):452-6. PMID [11753195]
9. Iqbal M, Sohhan T, Mahmud S. The effects of lithium, valproic acid and carbamazepine during pregnancy and lactation. *J Toxicol Clin*. 2001;39(4):381-92. PMID [11527233]
10. Eadie MJ. Antiepileptic drugs as human teratogens. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7(2):195-208. PMID [18324882]
11. Matlow J, Koren G. Is carbamazepine safe take during pregnancy? *Can Fam Physician*. 2012;58(2):163-64. PMID[22337738]



12. Kalapos MP. Carbamazepine-provoked hepatotoxicity and possible aetiopathological role of glutathione in the events. Retrospective review of old data and call for new investigation. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 2002; 21(3):123-41. PMID [12298421]



# CETAMINA

## KETALAR (LAB. PFIZER)

- Solução injetável em embalagens com 5 frascos-ampola de 10 mL (50 mg/mL).



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A cetamina é um anestésico dissociativo não barbitúrico derivado da PCP utilizado para anestесias em humanos (populações adultas e pediátricas) e animais. É um composto parcialmente hidrossolúvel de baixo peso molecular e ligação proteica média. Apresenta alta lipossolubilidade (5 a 10 vezes maior que a do tiopental), o que lhe proporciona rápido início de ação. Seu composto é uma mistura racêmica na proporção 1:1 dos isômeros levogiro S(+) e dextrogiro R(-), detendo o isômero S(+) potência analgésica e anestésica superiores. É usada mais frequentemente de forma IV, apesar de também ser utilizada pelas vias nasal, oral ou retal. A duração de ação ocorre entre 10 e 20 minutos, com tempo total de recuperação entre 60 e 90 minutos quando administrada por via IV, chegando a 120 minutos por VO ou retal. Sua metabolização é hepática pela via microsossomial enzimática do citocromo P450 (CYP2B6, CYP2C9 e CYP3A4), tendo como primeiro metabólito a norcetamina, com aproximadamente 20 a 30% de sua atividade. A via metabólica mais importante é a N-desmetilação, formando a norcetamina, que é posteriormente hidroxilada e glicuronizada, sendo seus metabólitos excretados pelas vias renal (90%) e biliar (5%).

Foi aprovada pela FDA em 1970, no entanto, seus efeitos colaterais, especialmente os psicomiméticos, acabaram por limitar seu uso em larga escala. Em pacientes adultos, a dose de cetamina utilizada na indução anestésica varia entre 0,5 e 1,5 mg/kg, de forma EV, e infusão contínua de 25 a 100 µg/kg/min, durante o período de manutenção.

Nos últimos anos, diversos estudos passaram a associar o uso de subdoses anestésicas

de cetamina (0,5 mg/kg) a um rápido efeito antidepressivo e à diminuição de ideação suicida em pacientes com depressão unipolar e bipolar, incluindo depressão resistente ao tratamento.<sup>1-4</sup> Metanálises também evidenciaram que a administração de cetamina é eficaz no rápido tratamento de depressão unipolar e bipolar, inclusive em pacientes submetidos a ECT.<sup>5,6</sup> Os efeitos colaterais mais comuns foram boca seca, taquicardia, aumento da PA e dissociação. Tais eventos adversos, entretanto, foram, em sua maioria, transitórios e benignos. Sintomas psicóticos graves não ocorreram em nenhum estudo analisado nesses trabalhos. Efeitos cardiovasculares mais graves (principalmente taquicardia e hipertensão arterial, que precisaram de tratamento) foram associados a doses mais elevadas de cetamina (0,8-1 mg/kg).

Na maior parte dos estudos, o tratamento foi realizado com uma única aplicação de cetamina na dosagem de 0,5 mg/kg via EV infundida por um período de 40 minutos. Em função da baixa praticidade da administração da cetamina IV, formulações com subdoses intranasais<sup>7</sup> e sublinguais<sup>8</sup> foram utilizadas e demonstraram eficácia na rápida redução de sintomas em pacientes com TDM resistente. No caso da via intranasal, a cetamina foi utilizada em aplicações diárias na dosagem de 50 mg por 2 dias. No caso da via sublingual, a dose administrada foi de 10 mg de uma solução de concentração 100 mg/mL a cada 2 ou 3 dias ou semanalmente. Independentemente da via de administração, em todos os estudos realizados até o momento, a infusão foi realizada em tratamento agudo (a maioria em dose única, exceto o trabalho com as vias nasal e sublingual), ainda não tendo sido elaborados estudos com tratamentos de manutenção.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A cetamina produz um estado semelhante à catalepsia, no qual o paciente apresenta uma dissociação do ambiente circundante mediante ação direta sobre o sistema de projeção tálamo-cortical e o sistema límbico.

Age como um antagonista não competitivo do receptor NMDA, que se liga ao sítio no canal iônico chamado PCP, e previne a ativação de receptores por agonistas como o glutamato. Apesar de a cetamina ligar-se especialmente aos receptores NMDA, ela também interage com receptores glutamatérgicos não NMDA, receptores colinérgicos nicotínicos e muscarínicos, receptores monoaminérgicos e opioides e canais voltagem-

dependentes de sódio e cálcio.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* agitação, estados oníricos, alucinações, despersonalização, confusão, ilusões, *delirium*, hipertensão, aumento do débito cardíaco, aumento de pressão intracraniana, taquicardia, movimentos tônico-clônicos.

*Menos comuns:* anafilaxia, arritmia cardíaca, bradicardia, diplopia, hipotensão, aumento de pressão intraocular, dor no local de injeção da droga, nistagmo, depressão do reflexo de tosse, fasciculações, hipersalivação, aumento da taxa metabólica, hipertonía, laringospasmo, depressão respiratória ou apneia com altas doses ou infusões rápidas.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ indução anestésica e anestesia de manutenção;
- ▶ analgesia e anestesia em várias condições médicas.

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ episódio depressivo unipolar ou bipolar;<sup>1,2,5,6</sup>
- ▶ RS;<sup>3,4</sup>
- ▶ TEPT.<sup>9</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTAS**

- ▶ Situações em que elevações significativas da PA constituam dano grave;
- ▶ doença isquêmica coronariana grave;
- ▶ aneurisma cerebral, de aorta em adultos, torácico e abdominal;
- ▶ hipersensibilidade à droga.

## RELATIVAS

- Hipertensão intracraniana.<sup>10</sup>



### INTOXICAÇÃO

A administração EV rápida ou *overdose* pode causar depressão respiratória ou apneia. Equipamentos de ressuscitação devem estar disponíveis durante o uso.



### SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Não foram observados eventos adversos em estudos de reprodução animal. A cetamina atravessa a placenta, e sua depuração plasmática é reduzida durante a gestação, podendo ser detectada em tecidos fetais. Ela produz aumentos dose-dependentes de contrações uterinas, efeito que pode variar ao longo dos trimestres. Depressão neonatal e diminuição dos escores de Apgar têm sido reportados quando altas doses são administradas durante o parto.



## **LACTAÇÃO**

Não se sabe até o momento se a cetamina é excretada pelo leite materno.

## **CRIANÇAS**

A cetamina é uma droga habitualmente utilizada em populações pediátricas, sendo considerada segura e eficaz como droga sedativa/anestésica nessas populações.

## **IDOSOS**

Ensaios clínicos com cetamina não incluíram um número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem diferentemente dos indivíduos mais jovens. Em geral, a dose usada para pacientes idosos deve ser cautelosa, geralmente começando nos limites inferiores das dosagens habitualmente utilizadas devido à maior frequência de prejuízos das funções hepática, renal e cardíaca, bem como maior frequência de doenças clínicas e tratamentos medicamentosos concomitantes.



## **LABORATÓRIO**

A função cardíaca deve ser continuamente monitorada em pacientes com aumento da PA ou descompensação cardíaca.



## **PRECAUÇÕES**

1. A cetamina promove aumento da frequência cardíaca e da PA por estimulação simpática e inibição da recaptação de catecolaminas, não sendo recomendada para pacientes com doença coronariana grave ou descompensada. Promove, ainda, aumento da pressão da artéria pulmonar, sendo contraindicada a pacientes adultos com baixa reserva de ventrículo direito. A função cardíaca deve ser continuamente monitorada em pacientes com aumento da PA ou descompensação cardíaca.
2. Reações de emergência pós-anestésica como sonhos vívidos, alucinações e/ou delírios francos podem ocorrer; essas reações são menos comuns em pacientes menores de 15 ou maiores de 65 anos e quando administrada por via IM. Reações de emergência, confusão ou comportamento irracional podem ocorrer até 24 horas pós-operatórias e podem ser reduzidos pelo pré-tratamento com uso de BZDs e de cetamina no limite inferior da dosagem anestésica.
3. A cetamina pode causar depressão do SNC e prejudicar a capacidade física ou

mental; os pacientes devem ser advertidos sobre prejuízos, após o uso, na execução de tarefas que requerem agilidade mental (p. ex., utilização de máquinas ou condução de veículos). Quando usada para procedimentos ambulatoriais, o paciente deve ser acompanhado por um adulto responsável.

4. O uso da cetamina é tradicionalmente evitado em pacientes com risco de hipertensão intracraniana. Os resultados de vários ensaios clínicos, entretanto, contradizem essa preocupação. Uma recente metanálise analisou criticamente os dados publicados e concluiu que a cetamina não eleva a pressão intracraniana em comparação aos opioides e que seu uso não deve ser desencorajado com base nas preocupações relacionadas à hipertensão intracraniana.<sup>10</sup> Mais estudos são necessários, entretanto, para melhor elucidação dessa questão.
5. A cetamina é um agente anestésico, mas também pode ser usada de forma recreativa como droga de abuso, designada entre usuários como *special K*. No fim da década de 1960, a cetamina já era utilizada de forma ilícita, entrando para o mercado de drogas ilícitas nos EUA no início dos anos de 1970. Como droga de abuso, comumente gera efeitos agudos como sensações dissociativas, alucinações, excitabilidade e vertigens, podendo gerar dependência (sintomas de abstinência após descontinuação) e tolerância. Não há relatos de caso de efeitos psicológicos residuais ou persistentes resultantes do uso de cetamina como anestésico.
6. O uso da cetamina em pacientes cronicamente dependentes de álcool ou sob intoxicação alcoólica aguda deve ser realizado com cuidado.

## REFERÊNCIAS

1. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(8):856-64. PMID [16894061]
2. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S, et al. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(8):793-802. PMID [20679587]
3. DiazGranados N, Ibrahim LA, Brutsche NE, Ameli R, Henter ID, Luckenbaugh DA, et al. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71(12):1605-11. PMID [20673547]
4. Ballard ED, Ionescu DF, Vande Voort JL, Niciu MJ, Richards EM, Luckenbaugh DA. Improvement in suicidal ideation after ketamine infusion: relationship to reductions in depression and anxiety. *J Psychiatr Res*. 2014;58:161-6. PMID [25169854]

5. McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, Fleck MP, Yatham LN, Lam RW. A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. *Psychol Med*. 2014;10:1-12. PMID [25010396]
6. Fond G, Loundou A, Rabu C, Macgregor A, Lançon C, Brittner M, et al. Ketamine administration in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(18):3663-76. PMID [ 25038867]
7. Lapidus KA, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Parides MK, Soleimani L, et al. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2014;76(12):970-6. PMID [24821196]
8. Lara DR, Bisol LW, Munari LR. Antidepressant, mood stabilizing and procognitive effects of very low dose sublingual ketamine in refractory unipolar and bipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(9):2111-7. PMID [23683309]
9. Feder A, Parides MK, Murrough JW, Perez AM, Morgan JE, Saxena S, et al. Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(6):681-8. PMID [24740528]
10. Wang X, Ding X, Tong Y, Zong J, Zhao X, Ren H, et al. Ketamine does not increase intracranial pressure compared with opioids: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anesth*. 2014. [Epub ahead of print]. PMID [24859931]



## **CIPROEPTADINA**

**APETIVAN B+C (LAB. PHARMASCIENCE), APETIVITON (LAB. CIFARMA), APETIVIN B+C (LAB. EMS), APEVINAT B+C (LAB. MDCPHARMA), APMED (LAB. CIMED), BERITIN BC (LAB. VITAPAN), PETIVIT BC (LAB. BRASTERÁPICA)**

- ▶ Frasco com solução oral de 200 mL ou 240 mL + vitamina B<sub>1</sub> + vitamina B<sub>2</sub> + vitamina B<sub>6</sub> + nicotinamida + vitamina C.

## **BONAPETIT (LAB. SINTERAPICO)**

► Caixas com 20 drágeas + tiamina.

**COBACTIN (LAB. ZAMBON), COBAGLOBAL (LAB. LEGRAND),  
COBAVIT (LAB. CIFARMA), COBAVITAL (LAB. SOLVAY  
FARMA)**

- Frasco com xarope de 100 mL ou 120 mL (0,8 + 0,2 mg/mL) cloridrato de ciproheptadina + cobamamida.



## **COBACTIN (LAB. ZAMBON), COBAGLOBAL (LAB. LEGRAND), COBAVIT (LAB. CIFARMA), COBAVITAL (LAB. SOLVAY FARMA)**

► Caixas com 16 comprimidos (4 + 1 mg) cloridrato de ciproheptadina + cobamamida.



A ciproheptadina é um anti-histamínico piperidínico, com estrutura semelhante à das fenotiazinas antagonistas  $H_1$ . A absorção oral é rápida e total. O pico de ação é de 1 hora e mantém-se por 4 a 6 horas. Liga-se a proteínas plasmáticas (96 a 99%) e atravessa a barreira hematoencefálica com ação central e periférica. A metabolização é hepática, e a excreção, renal (40%).<sup>1,2</sup>

Os anti-histamínicos, como a ciproheptadina, também têm sido usados no tratamento de parkinsonismo, acatisia e distonias induzidos por neurolépticos. Esses fármacos têm sido considerados uma alternativa para anticolinérgicos,  $\beta$ -bloqueadores ou BZDs, embora não sejam superiores a eles em termos de eficácia e segurança. Como anti-histamínico, a dose da ciproheptadina é de 4 mg, 3 vezes ao dia para adultos, e de 0,125 mg/kg a cada 8 horas para crianças.<sup>1,2</sup>

A ciproheptadina tem beneficiado alguns pacientes com acatisia em doses de 4 a 20 mg/dia para adultos. Um estudo duplo-cego, que acompanhou um total de 30 pacientes, verificou que, na dose de 16 mg/dia, ela foi tão efetiva quanto propranolol 80 mg/dia na redução dessa condição.<sup>3</sup>

A ciproheptadina tem sido utilizada no tratamento dos sintomas da síndrome serotoninérgica, em razão de sua atividade antissertonérgica. Uma série de casos utilizando de 4 a 8 mg VO encontrou resultados positivos para o alívio dos sintomas.<sup>4</sup>

No tratamento da ansiedade em longo prazo, os anti-histamínicos, como a ciproheptadina, não têm demonstrado eficácia, apesar do efeito agudo de sedação. Também não são a primeira escolha como hipnóticos, uma vez que estudos indicaram superioridade dos BZDs. Há relatos de que o uso da ciproheptadina no TEPT possa piorar os pesadelos.<sup>5</sup>

Há evidência escassa de benefício da ciproheptadina no tratamento do TEA infantil.<sup>6</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A ciproheptadina age bloqueando os receptores centrais de histamina  $H_1$ , produzindo sedação. Como os demais medicamentos do grupo, apresenta alguma atividade antimuscarínica e anticolinérgica. As ações anticolinérgica e depressora do SNC são fracas. A ciproheptadina distingue-se de seu grupo por ser um potente antagonista de receptores serotoninérgicos  $5-HT_{2A}$ . Pode interferir no hormônio do crescimento, promovendo, muitas vezes, aumento do crescimento em crianças.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* boca seca, dor epigástrica, sedação, tontura.

*Menos comuns:* excitação, ganho de peso, hipotensão postural, sonolência, taquicardia, alteração da coordenação motora, aumento do tempo de resposta dos reflexos, retenção urinária, visão borrada e constipação.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ alergias da pele, sobretudo aquelas com prurido;
- ▶ urticária do frio.

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ parkinsonismo, distonia, acatisia (induzidos por neurolépticos);
- ▶ síndrome serotoninérgica;
- ▶ anorexia na ausência de bulimia em adultos;
- ▶ espasticidade decorrente de lesões medulares;
- ▶ cefaleias vasculares, enxaquecas.



## CONTRAINDICAÇÕES

## RELATIVAS

- ▶ GAF;
- ▶ asma;
- ▶ hipertrofia prostática;
- ▶ úlcera péptica estenosada e obstrução piloroduodenal;
- ▶ gravidez e lactação.



## INTOXICAÇÃO

Tontura, boca seca, retenção urinária, taquicardia, hipotensão arterial, arritmias. Pode produzir alucinações, depressão do SNC, convulsões e morte, particularmente em crianças. Em casos de superdosagem, pode-se tentar induzir vômito ou realizar lavagem gástrica seguida de carvão ativado.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Dois estudos com gestantes não detectaram aumento no risco de anormalidades fetais.  
Categoria B da FDA.

## **LACTAÇÃO**

É excretada no leite materno; assim, deve ser evitada no período de amamentação.

## **CRIANÇAS**

Não está liberada para crianças, embora, nessa faixa etária, seja usada erroneamente como estimulante do apetite.

## IDOSOS

Por sua ação anticolinérgica, deve ser administrada com cautela nesse grupo de pacientes, devido ao risco de causar estados confusionais.



## LABORATÓRIO

A ciproeptadina parece interferir em testes de gravidez e na glicemia.



## PRECAUÇÕES

1. Por ser sedativa, os pacientes devem evitar temporariamente dirigir veículos ou operar máquinas.

## REFERÊNCIAS

1. Sadock BJ, Sadock VA. Antihistamines. In: Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioural sciences, clinical psychiatry. 9th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
2. Sanders-Bush E, Mayer SE. 5-hydroxytyptamine (serotonin) receptor agonist and antagonist. In: Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw Hill; 1996. p. 261.
3. Fischel T, Hermesh H, Aizenberg D, Zemishlani Z, Munitz H, Benjamin Y, et al. Cyproeptadine *versus* propranolol for the treatment of acute neuroleptic-induced akatisia: a comparative double blind study. J Clin Psychopharmacol. 2001;21(6):612. PMID [11763011]
4. Graudins A, Stearman A, Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with cyproeptadine. J Emerg Med. 1998;16(4):615-9. PMID [9696181]
5. Maher MJ, Rego SA, Asnis GM. Sleep disturbances in patients with post-traumatic



stress disorder: epidemiology, impact and approaches to management. *CNS Drugs*. 2006;20(7):567-90. PMID [16800716]

6. Rossignol DA. Novel and emerging treatments for autism spectrum disorders: a systematic review. *Ann Clin Psychiatry*. 2009;21(4):213-36. PMID [19917212]



**CITALOPRAM**



**ALCYTAN**  
20 mg



**CIPRAMIL**  
20 mg



**CITTA**  
20 mg



**DENYL**  
20 mg



**MAXAPRAN**  
20 mg



**PROCIMAX**  
20 mg



**ZOXIPAN**  
20 mg



**ZYCITAPRAM**  
20 mg



**ZYCITAPRAM**  
20 mg



**GENÉRICO**  
20 mg  
(MEDLEY)



**GENÉRICO**  
20 mg  
(ZYDUS)

## **ALCYTAM (LAB. TORRENT)**

- ▶ Caixas com 14 ou 28 comprimidos de 20 mg.

## **CELAPRAM (LAB. MERCK)**

► Caixas com 30 comprimidos de 20 mg.

## **CIPRAMIL (LAB. LUNDBECK)**

► Caixas com 14 ou 28 comprimidos de 20 mg.

## **CITAFORIM (LAB. LEGRAND)**

► Caixas com 30 comprimidos de 20 mg.

## **CITAGRAM (LAB. GERMED)**

► Caixas com 30 comprimidos de 20 mg.



**CITALOPRAM (LAB. ACTAVIS, BIOSINTÉTICA,  
BRAINFARMA, EUROFARMA, NOVA QUÍMICA)**

► Caixas com 14 ou 28 comprimidos de 20 mg.

## **CITALOPRAM (LAB. AUROBINDO PHARMA)**

► Caixas com 7, 14 ou 28 comprimidos de 20 mg.

## **CITALOPRAM (LAB. EMS, RANBAXI, SANDOZ)**

► Caixas com 14, 28 ou 30 comprimidos de 20 mg.

## **CITALOPRAM (LAB. GERMED, MERCK, ZYDUS)**

► Caixas com 30 comprimidos de 20 mg.

## **CITALOPRAM (LAB. LEGRAND)**

► Caixas com 28 comprimidos de 20 mg.

## **CITTÀ (LAB. EUROFARMA)**

► Caixas com 7, 14 ou 28 comprimidos de 20 mg.

## **DENYL (LAB. CRISTÁLIA)**

- ▶ Caixas com 14 ou 28 comprimidos de 20 mg;
- ▶ caixas com 14 comprimidos de 40 mg.

## **MAXAPRAN (LAB. BIOSINTÉTICA)**

► Caixas com 7, 14 ou 28 comprimidos de 20 mg.



## **PROCIMAX (LAB. LIBBS)**

- ▶ Caixas com 7, 14 ou 28 comprimidos de 20 mg;
- ▶ caixas com 14 ou 28 comprimidos de 40 mg.

## **TENSIOPAX (LAB. ACTAVIS)**

► Caixas com 14 ou 28 comprimidos de 20 mg.

## **ZOXIPAN (LAB. MEDLEY)**

► Caixas com 15 ou 30 comprimidos de 20 mg.

## ZYCITAPRAM (LAB. ZYDUS)

► Caixas com 30 comprimidos de 20 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O citalopram é rapidamente absorvido por VO, alcançando  $C_{\text{máx}}$  em torno de 3 horas. A ingestão de alimentos não interfere em sua absorção. Tem ampla distribuição plasmática, ligando-se em cerca de 50% a proteínas plasmáticas. A metabolização e a excreção ocorrem principalmente por biotransformação hepática por meio das enzimas CYP3A4 e 2D6, inibindo muito pouco a isoenzima CYP2D6, gerando metabólitos que também são ISRSs, embora menos potentes e de meia-vida muito curta. Aproximadamente 12% do fármaco é excretado inalterado na urina. A meia-vida é de mais ou menos 33 horas, o que permite uma única administração diária. Sua farmacocinética é linear nas doses de 20 a 60 mg/dia. Em pacientes acima de 60 anos, ocorre uma redução no *clearance* que pode chegar a 50%. Sua meia-vida pode aumentar até 30% em idosos, aparentemente sem exacerbação dos efeitos colaterais, sendo a farmacocinética e a tolerância semelhantes às observadas em adultos. O citalopram é o único ISRS que tem apresentação IV; entretanto, não está disponível nessa preparação em nosso meio até o momento. Por sua ação discreta sobre o citocromo P450 (2D6), mostra pouco potencial de interação com outros fármacos; todavia, não deve ser administrado em pessoas tratadas com IMAOs e só deve ser iniciado 14 dias após a suspensão destes. Aparentemente, não inibe as isoenzimas 1A2, 2C19 e 3A4.

Vários estudos demonstraram a eficácia do citalopram no tratamento agudo e na prevenção de recaídas/recorrências do TDM.<sup>1,2</sup> Uma metanálise comparou o citalopram com diversos outros antidepressivos de diferentes classes no tratamento da fase aguda do TDM. Essa metanálise evidenciou que o citalopram foi mais eficaz que paroxetina e reboxetina e mais tolerável que ADTs, reboxetina e venlafaxina, mas apresentou uma eficácia menor que o escitalopram.<sup>3</sup> O citalopram também é utilizado no tratamento de diversos transtornos de ansiedade, como o TP e o TOC.<sup>4,5</sup>

O citalopram deve ser administrado em dose oral única de 20 mg por dia, e, dependendo da resposta individual e da gravidade dos sintomas, a dose pode ser

aumentada. Recentemente, estudos demonstraram que o citalopram pode estar associado a mudanças anormais na atividade elétrica cardíaca. Apesar de alguns autores defenderem que ainda não há evidências suficientes para essa associação, a FDA recomenda evitar o uso de doses acima de 40 mg/dia.<sup>6</sup>

No tratamento do TP, uma única dose oral de 10 mg é recomendada na primeira semana, antes de aumentar para 20 mg por dia. Não é necessário ajuste da posologia em pacientes com comprometimento renal leve ou moderado. Não há informações sobre o tratamento de pacientes com função renal gravemente reduzida. A dose máxima para pacientes com insuficiência hepática é de 20 mg/dia. Os cp devem ser ingeridos uma vez ao dia, de manhã ou à noite, com ou sem alimentos.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O citalopram é um potente ISRS. A tolerância para a inibição da captação de 5-HT não é induzida pelo tratamento prolongado. Ao contrário dos ADTs e de alguns dos mais novos ISRSs, o citalopram não apresenta ou tem afinidade muito baixa com os receptores: 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>; D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>; colinérgicos muscarínicos; histaminérgicos H<sub>1</sub>;  $\alpha$  e  $\beta$ -adrenérgicos; BZDs e opioides. Esse fenômeno poderia explicar por que o citalopram produz uma quantidade menor de efeitos colaterais tradicionais, como boca seca, distúrbios vesicais e intestinais, visão turva, sedação, cardiotoxicidade e hipotensão ortostática.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* náusea, sudorese, boca seca, cefaleia, sonolência, tremor, retardo na ejaculação, insônia, xerostomia e astenia.

*Menos comuns:* agitação, agranulocitose, anorexia, anorgasmia, ansiedade, artralgia, aumento do intervalo QT, bruxismo, cefaleia, convulsões, dermatite, diminuição da

libido, redução do apetite, fadiga, ganho de peso, hipoglicemia, hiponatremia, insônia, irritabilidade, náusea, palpitações, parestesias, perda de peso, sonhos anormais, sonolência, sudorese, taquicardia, tontura, visão borrada.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ TDM;<sup>1,2,3</sup>
- ▶ TP;<sup>5</sup>
- ▶ TOC;<sup>5</sup>
- ▶ transtorno disfórico pré-menstrual.<sup>7</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ TAS;<sup>5</sup>
- ▶ TEPT;<sup>5</sup>
- ▶ TAG;<sup>5</sup>
- ▶ episódio depressivo maior do TB;<sup>8</sup>
- ▶ transtorno depressivo persistente (distímia);<sup>9</sup>
- ▶ depressão pós-AVC;
- ▶ sintomas emocionais e comportamentais em quadros demenciais;
- ▶ anorexia e bulimia nervosa;
- ▶ transtorno de compulsão alimentar;
- ▶ transtorno do jogo;
- ▶ transtorno dismórfico corporal;
- ▶ TDM e transtornos de ansiedade em crianças e adolescentes.



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTAS**

- ▶ Hipersensibilidade à substância ativa ou a algum componente da fórmula;
- ▶ tratamento com IMAOs ou com pimozida concomitantes.

## RELATIVAS

- ▶ Síndrome congênita do QT longo, podendo ser usado somente em casos para os quais não há alternativa viável e em baixas doses;
- ▶ em pacientes com bradicardia, hipocalemia, hipomagnesemia, IAM recente ou insuficiência cardíaca descompensada.



## INTOXICAÇÃO

Doses 6 vezes maiores que as terapêuticas em um paciente suicida não ocasionaram alterações na consciência, no ECG e na PA. A ingestão de doses tão elevadas quanto 2 g não causou anormalidades cardiovasculares. Há um relato de caso de convulsão e taquicardia supraventricular secundárias à *overdose* de citalopram. A convulsão foi tratada com BZDs.

Há relato de 6 suicídios nos quais foi constatada superdose de citalopram. As prováveis causas dos óbitos foram arritmias cardíacas com prolongamento do intervalo QT e convulsões. Por isso, deve-se prescrever o citalopram com extrema cautela para pacientes com RS. Houve também óbitos com uso de citalopram quando tomado em superdosagem e associado à moclobemida.

Os sinais de superdosagem são náusea, vômito, tontura, taquicardia, tremor, sonolência, sudorese, cianose, hiperventilação e, com doses maiores, coma e convulsões. Como não existe antídoto específico, o tratamento é sintomático e de suporte. Quando a ingestão for recente, deve-se realizar lavagem gástrica. As convulsões podem ser tratadas com diazepam.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS



## **GRAVIDEZ**

A experiência clínica de uso em gestantes é limitada. Estudos de toxicidade não forneceram evidências de incidência aumentada de comprometimento fetal ou outros efeitos deletérios sobre o processo reprodutivo. Uma metanálise não encontrou associação significativa de citalopram com malformações congênitas, mas essa associação ocorreu com fluoxetina e paroxetina.<sup>10</sup> O citalopram tem sido considerado, em conjunto com a sertralina, uma das alternativas de ISRS mais seguras durante a gestação. No entanto, mais evidências são necessárias para que os riscos sejam devidamente esclarecidos. Deve-se considerar a redução gradual do citalopram no terceiro trimestre, a fim de prevenir sintomas de retirada no recém-nascido. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Existem informações sobre a excreção de citalopram no leite materno, mas elas são insuficientes para a avaliação do risco para a criança.

## **CRIANÇAS**

O citalopram foi utilizado em crianças e adolescentes no tratamento da depressão e de transtornos de ansiedade com boa tolerabilidade. Os antidepressivos têm sido associados a um modesto aumento no risco de pensamentos e comportamentos suicidas em crianças e em adolescentes. Dessa forma, o uso do citalopram pode ser prescrito nessa faixa etária, mas o médico deve estar ciente dos riscos associados a essa classe de medicamentos, principalmente no início do tratamento.

## IDOSOS

Vários estudos avaliaram o citalopram no tratamento de diversas condições em idosos e demonstraram boa tolerabilidade. A dose máxima recomendada em pacientes acima de 60 anos é de 20 mg/dia.



## LABORATÓRIO

A resposta clínica parece não estar relacionada aos níveis séricos de citalopram. Resultados favoráveis foram observados com concentrações que variaram de 70 a 530  $\mu\text{mol/L}$ . Em pacientes com depressão de características endógenas, foi observada uma tendência de não se obter efeito com níveis séricos abaixo de 100  $\mu\text{mol/L}$ , o que corresponde a uma dose de 15 mg/dia. Pacientes com depressão não endógena, entretanto, demonstraram remissão mesmo com níveis de 15 a 25  $\mu\text{mol/L}$ . Não foi detectada relação entre os níveis séricos e a ocorrência de efeitos colaterais.



## PRECAUÇÕES

1. O citalopram pode causar prolongamento do intervalo QT, que aumenta o risco de *torsades de pointes*, uma arritmia potencialmente fatal. Por essa razão, não deve ser utilizado em doses acima de 40 mg/dia. Esse efeito é dose-dependente.
2. O monitoramento do ECG é recomendado em pacientes com ICC, bradiarritmias e em uso de medicamentos que prolongam o intervalo QT.
3. A dose não deve passar de 20 mg/dia nos seguintes pacientes: com mais de 60 anos, com insuficiência hepática, metabolizadores pobres da CYP2C19, que fazem uso concomitante de cimetidina ou outros inibidores potentes da CYP2C19, que usam outros medicamentos que prolongam o intervalo QT.
4. Pacientes com risco de distúrbios eletrolíticos devem ter medidas séricas de potássio e magnésio antes e, periodicamente, durante o tratamento. Hipocalemia e

hipomagnesemia prévias devem ser corrigidas antes do tratamento.

5. Evitar a associação com IMAOs.
6. Reduzir as doses em pacientes com IR grave.
7. Ficar atento a sintomas de hiponatremia (confusão, letargia, mal-estar, convulsões), particularmente em idosos.
8. Pacientes com TP ou outros transtornos de ansiedade podem apresentar sintomas de ansiedade intensificados no início do tratamento com antidepressivos. Essa reação paradoxal geralmente desaparece dentro de 2 semanas de tratamento continuado. Aconselha-se uma dose inicial baixa para reduzir essa possibilidade.
9. Após administração prolongada, a interrupção abrupta de ISRSs pode produzir sintomas de retirada, como tontura, parestesia, tremor, ansiedade, náusea e palpitação. Recomenda-se que a descontinuação seja realizada com redução gradual da posologia ao longo de 1 a 2 semanas, a fim de evitar esses sintomas.
10. Embora experimentos com animais tenham mostrado que o citalopram não tem potencial epileptogênico, ele deve ser utilizado com cuidado em pacientes com história de convulsões, assim como outros antidepressivos.
11. Tendo em vista relatos de sangramentos anormais com o uso dos ISRSs, recomenda-se cautela em pacientes utilizando citalopram com outros medicamentos que alteram a função plaquetária e naqueles com risco de hemorragias.
12. Crianças, adolescentes e adultos jovens devem ser monitorados em relação a pioras clínicas, pensamentos suicidas e mudanças não habituais de comportamento, especialmente nos primeiros meses de tratamento ou em períodos de mudança de dosagem. As famílias dos pacientes devem ser orientadas nesse sentido.

## REFERÊNCIAS

1. Keller MB. Citalopram therapy for depression: a review of 10 years of European experience and data from US clinical trials. J Clin Psychiatry. 2000;61(2):896-908. PMID [11206593]
2. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. Am J Psychiatry. 2006;163(1):28-40. PMID [16390886]
3. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespidi C, Imperadore G, Signoretti A, et al.

Citalopram *versus* other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2012;7:CD006534. PMID [22786497]

4. Andrisano C, Chiesa A, Serretti A. Newer antidepressants and panic disorder: a meta-analysis. Int Clin Psychopharmacol. 2013;28(1):33-45. PMID [23111544]

5. Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, Hollander E, Kasper S, Zohar J, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. . Int J Psychiatry Clin Pract. 2012;16(2):77-84. PMID [22540422]

6. Castro VM, Clements CC, Murphy SN, Gainer VS, Slater MF, Weilburg JB, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. BMJ. 2013;346:f288. PMID [23360890]

7. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2013 7;6:CD001396. PMID [23744611]

8. Schaffer A, Zuker P, Levitt A. Randomized, double-blind pilot trial comparing lamotrigine versus citalopram for the treatment of bipolar depression. J Affect Disord. 2006;96(1-2):95-9. PMID [16820213]

9. Hellerstein DJ, Batchelder S, Miozzo R, Kreditor D, Hyler S, Gangure D, et al. Citalopram in the treatment of dysthymic disorder. Int Clin Psychopharmacol. 2004;19(3):143-8. PMID [15107656]

10. Myles N, Newall H, Ward H, Large M. Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations. Aust N Z J Psychiatry. 2013;47(11):1002-12. PMID [23761574]



**FRISIUM (LAB. SANOFI-AVENTIS)**

► Caixas com 20 comprimidos de 10 ou 20 mg.

## URBANIL (LAB. SANOFI-AVENTIS)

► Caixas com 20 comprimidos de 10 ou 20 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O clobazam é um BZD com propriedades ansiolíticas e anticonvulsivantes,<sup>1</sup> com efeitos sedativos, comportamentais e de relaxamento muscular.<sup>2</sup> Após administração oral, ocorre absorção rápida e completa, atingindo o pico de concentração plasmática entre 0,5 e 3 horas.<sup>3</sup> Sua biodisponibilidade é de 87%.<sup>4</sup> A ingestão concomitante de alimentos não diminui sua absorção, mas retarda esse processo. Apresenta taxa de ligação a proteínas plasmáticas de 85%. Sua metabolização é hepática, e seu principal metabólito, o N-desmetilclobazam, é farmacologicamente ativo e contribui de forma significativa para os efeitos do clobazam. A excreção renal do medicamento não metabolizado é pouco significativa. Sua meia-vida de eliminação em voluntários sadios é de 18 a 40 horas, enquanto a do N-desmetilclobazam é de 36 a 46 horas.<sup>3</sup> As principais enzimas do citocromo P450 envolvidas no metabolismo do clobazam são, em princípio, a CYP3A4 e a CYP2C19, sendo esta última a mais envolvida na metabolização do N-desmetilclobazam.

Na epilepsia, o clobazam é utilizado geralmente em associação a outros anticonvulsivantes no tratamento de casos refratários.<sup>4</sup> Uma revisão avaliando a eficácia do clobazam como medicamento associado no tratamento da epilepsia refratária de diversos tipos em adultos e em crianças concluiu que ele pode reduzir a frequência das crises.<sup>2</sup> Apresenta rápido início de ação, boa tolerabilidade<sup>5</sup> e eficácia no tratamento de diversos tipos de epilepsia. Pode ocorrer o desenvolvimento de tolerância, o que limita seu uso, mas alguns pacientes (40 a 50% em um estudo) podem manter a resposta por longos períodos.<sup>4</sup> Convulsões podem surgir se o medicamento for interrompido abruptamente, razão pela qual se recomenda uma retirada gradual.<sup>5</sup> As doses utilizadas nos diferentes estudos variam consideravelmente. Em um deles, a dose sugerida foi de 20 a 30 mg à noite, iniciando com 10 mg.<sup>5</sup> Em outro estudo, o clobazam, em crianças, foi tão eficaz quanto a carbamazepina e a fenitoína para epilepsias parciais, parciais com generalização posterior e em algumas formas tônico-clônicas primárias generalizadas, sem ausência ou mioclonia. Entretanto, houve desenvolvimento de tolerância em 7,5% dos pacientes.<sup>6</sup>



Ensaios clínicos indicam que o clobazam é eficaz no tratamento da ansiedade.<sup>7</sup> Parece ter um efeito ansiolítico um pouco superior ao do diazepam. Tal ação é obtida com doses diárias de 30 a 80 mg, equivalendo aproximadamente à metade da dose necessária de diazepam para obter o mesmo efeito. Inicia-se com 5 mg/dia, aumentando-se a dose até 15 a 60 mg/dia. A dose máxima em ambiente hospitalar pode ser de até 120 mg/dia; mas alguns autores sustentam que doses acima de 20 mg não aumentam a eficácia. Em idosos e indivíduos com IR, insuficiência respiratória ou insuficiência hepática, recomenda-se uma dose menor, de 10 a 15 mg/dia.

Um ensaio clínico controlado verificou que a eficácia do clobazam no tratamento agudo (3 semanas) do TAG foi semelhante à do lorazepam. As doses utilizadas foram de 30 mg/dia.<sup>8</sup> Também foi verificada a eficácia do clobazam no tratamento dos sintomas da síndrome de abstinência do alcoolismo na fase aguda.<sup>9</sup> Tais estudos são, entretanto, isolados.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. O clobazam potencializa o efeito inibitório desse neurotransmissor, modulando a atividade dos receptores GABA A por meio de sua ligação com seu sítio específico (receptores BZDs). Tal ligação altera a conformação desses receptores, aumentando a afinidade do GABA com seus próprios receptores e a frequência da abertura dos canais de cloro, cuja entrada no neurônio é regulada, ocasionando a hiperpolarização da célula. O resultado dessa hiperpolarização é um aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC. Acreditava-se que o sítio de ligação do receptor BZD fosse uma molécula inteiramente diferente da do receptor GABA A; hoje, considera-se que seja a mesma molécula em um local distinto.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* diminuição da atenção, fadiga, impulsividade, irritabilidade, sedação, sonolência.

*Menos comuns:* agitação, agressividade, alteração da função hepática, amnésia anterógrada, anorgasmia, ansiedade de rebote, ataxia, boca seca, bloqueio da ovulação, bradicardia, cefaleia, cólica abdominal, constipação, convulsões, déficit cognitivo, déficit de memória, dependência, depressão, desinibição, despersonalização, desrealização, diminuição do apetite, redução da libido, diplopia, disartria, disforia, distonia, dor nas articulações, ganho de peso, gosto metálico, hipersensibilidade a estímulos, hiperacusia, hipotonia, icterícia, impotência, infecção do trato urinário, inquietude, insônia de rebote, náusea, parestesias, perda do apetite, pesadelos, prurido, relaxamento muscular, retenção urinária, salivação excessiva, síndrome de Stevens-Johnson, sudorese, tontura, tosse, vertigem, visão borrada, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ ansiedade aguda;
- ▶ coadjuvante em quadros epiléticos refratários aos fármacos tradicionais;
- ▶ adjuvante no tratamento da síndrome de Lennox-Gastaut (em crianças maiores de 2 anos).<sup>10</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ no tratamento agudo de TAG;<sup>8</sup>
- ▶ síndrome de abstinência do álcool;<sup>9</sup>
- ▶ em monoterapia para crises parciais e algumas formas de crises generalizadas na infância.<sup>6</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade aos BZDs;
- ▶ GAF;
- ▶ drogadição;
- ▶ insuficiência respiratória ou DPOC;
- ▶ *miastenia gravis*;
- ▶ doença hepática grave.



Os BZDs têm uma margem de segurança relativamente ampla. Os óbitos por ingestão de BZDs isoladamente são raros, e os casos letais, em geral, estão associados à ingestão de outros agentes, como álcool, ADTs e barbitúricos.

Os sintomas incluem sonolência, diminuição da consciência e dos reflexos e confusão, podendo evoluir para coma.

## MANEJO

- ▶ Monitorar a respiração, o pulso e a PA.
- ▶ Empregar medidas de suporte gerais (hidratação parenteral e permeabilidade de vias aéreas).

O flumazenil pode ser útil no tratamento e no diagnóstico diferencial das intoxicações. Aplica-se 0,3 mg, IV, em 15 segundos, com doses subsequentes de 0,3 mg a cada 60 segundos até o máximo de 2 mg. Em pacientes tratados cronicamente com BZD, o uso do flumazenil deve ser lento, pois podem surgir sintomas de abstinência. Caso não ocorra melhora significativa do estado de consciência e da função respiratória após doses repetidas de flumazenil, deve-se pensar em etiologia não benzodiazepínica da intoxicação, podendo-se optar pela realização de um *screening* de substâncias na urina.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

A segurança do clobazam na gravidez não está estabelecida, devendo-se evitar seu uso especialmente no primeiro trimestre e no fim da gestação. Se for indispensável, avaliar a relação risco-benefício. A ingestão materna continuada e em doses altas de clobazam, no 2º e no 3º trimestres, pode ocasionar sintomas neonatais (irritabilidade, tremores, Apgar mais baixo, diarreia e vômitos).

A concentração de BZDs no cordão umbilical pode ser maior do que no plasma materno, e tanto o feto quanto o recém-nascido são muito menos capazes de metabolizá-los do que uma pessoa adulta. O uso por ocasião do parto pode deprimir o SNC do recém-nascido, especialmente se prematuro, pois, devido à sua lipossolubilidade, essas substâncias cruzam rapidamente a barreira placentária. Categoria C da FDA.<sup>10</sup>

## **LACTAÇÃO**

É excretado no leite, podendo produzir sonolência, hipotonia, apatia e letargia, dificuldade de sucção e síndrome de abstinência nos bebês. Se houver necessidade de uso prolongado de altas doses de BZDs, interromper o aleitamento materno.

## CRIANÇAS

O clobazam tem sido utilizado no tratamento de diversas formas de epilepsia em crianças. Um estudo verificou a eficácia tanto em crises parciais como generalizadas em crianças entre 2 e 16 anos, apresentando resultados semelhantes aos observados com a carbamazepina e a fenitoína, na dose de 0,5 mg/kg de peso. Em crianças menores de 2 anos, sua segurança e eficácia ainda não foram comprovadas.<sup>10</sup> Os eventos adversos mais comuns foram inquietude, agressividade, impulsividade, irritabilidade, ostracismo, depressão e diminuição da atenção. Mesmo depois de 12 meses de uso não foi detectado prejuízo na *performance* das crianças.<sup>6</sup> Outros estudos confirmaram essa eficácia com doses variando de 0,05 a 3,8 mg/kg/dia.<sup>6</sup>

## **IDOSOS**

A metabolização dos BZDs é de 2 a 5 vezes mais lenta em idosos, e, por isso, os efeitos adversos são, em geral, mais graves. Uma das causas mais comuns de quadros confusionais reversíveis em idosos é o uso excessivo de BZDs, mesmo em pequenas doses.

Quando há comprometimento cerebral, pode facilmente ocorrer uma excitação paradoxal com o uso de BZDs. Nesses casos, recomenda-se o emprego preferencial de BZDs de metabolização mais rápida, como o lorazepam; entretanto, a vantagem dessa recomendação não foi comprovada.



## **LABORATÓRIO**

Atualmente, as medidas de níveis séricos de BZDs não são de uso clínico geral, embora possam estar correlacionadas aos efeitos colaterais.



## **PRECAUÇÕES**

1. Aparentemente, o clobazam compromete menos a atenção, a psicomotricidade e, por conseguinte, a habilidade de dirigir automóveis em relação a outros BZDs, como o lorazepam. De qualquer forma, é prudente alertar o paciente para que tenha cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, pois seus reflexos podem estar diminuídos.
2. Evitar o uso concomitante de bebidas alcoólicas, pois podem ocorrer hipotensão, diminuição do nível de consciência e redução da frequência respiratória. Também deve-se ter cautela com a associação a outras substâncias que potencializam o efeito sedativo (p. ex., barbitúricos).
3. Alcoolistas, pessoas com TUS e com transtornos da personalidade graves tendem a abusar de BZDs. Deve-se evitar prescrevê-los a tais pacientes.



4. Após o uso crônico, retirar lentamente (3 meses), para evitar síndrome de abstinência (ansiedade, insônia, tremor, disforia, convulsões, psicose, alucinações, alterações de comportamento).
5. Assim como em outros BZDs, o uso em portadores de *miastenia gravis* só deve ser feito sob rigorosa vigilância médica.
6. Existem poucos dados sobre o uso do clobazam em pacientes com IR ou insuficiência hepática. Deve-se ter cautela ao prescrevê-lo nessas situações. Em pacientes com insuficiência hepática grave, seu uso é contraindicado.<sup>10</sup>
7. Pode ocorrer piora de sintomas depressivos ou ideação suicida durante o uso do clobazam. Deve-se ter cautela ao prescrevê-lo nessa situação.<sup>10</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Clobazam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in anxiety. *Drugs*. 1980;20(3):161-78. PMID [6107238]
2. Michael B, Marson AG. Clobazam as an add-on in the management of refractory epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;16(2):CD004154. PMID [18425899]
3. Patsalos PN. Properties of antiepileptic drugs in the treatment of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 9:140-8. PMID [16302888]
4. Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand*. 2008;118(2):69-86. PMID [18384456]
5. Robertson MM. Current status of the 1,4- and 1,5-benzodiazepines in the treatment of epilepsy: The place of clobazam. *Epilepsia*. 1986;27 Suppl 1:S27-41. PMID [3527689]
6. Canadian Study Group for Epilepsy. Clobazam has equivalent efficacy to carbamazepine and phenytoin as monotherapy for childhood epilepsy. *Epilepsia*. 1998;39(9):952-9. PMID [9738674]
7. Jacobson AF, Goldstein BJ, Dominguez RA, Steinbook RM. A placebo-controlled, double-blind comparison of clobazam and diazepam in the treatment of anxiety. *J Clin Psychiatry*. 1983;44(8):296-300. PMID [6135690]
8. Lemoine P, Rouillon F, Pouget D. Efficacy and withdrawal of clobazam, lorazepam and buspirone in the treatment of anxiety disorders. *Encephale*. 1996;22(6):461-7. PMID [10901839]
9. Mukherjee PK. A comparison of the efficacy and tolerability of clobazam and chlordiazepoxide in the treatment of acute withdrawal from alcohol in patients with

primary alcoholism. J Int Med Res. 1983;11(4):205-11. PMID [61377426]

10. DailyMed [Internet]. Clobazam [capturado em 12 dez 2014]. Disponível em: <http://dailymed.nlm.nih.gov>



# CLOMIPRAMINA



**ANAFRANIL**

10 mg



**ANAFRANIL**

25 mg



**ANAFRANIL SR**

75 mg



**CLO**

25 mg



**CLO**

75 mg

## **ANAFRANIL (LAB. NOVARTIS)**

- ▶ Caixas com 20 drágeas de 10 ou 25 mg.

## **ANAFRANIL SR (LAB. NOVARTIS)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 75 mg de liberação lenta.

## **CLO (LAB. SIGMA PHARMA)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos revestidos de 10 ou 25 mg;
- ▶ caixas com 20 comprimidos de 75 mg de liberação lenta.

## **CLORIDRATO DE CLOMIPRAMINA (LAB. EMS, GERMED, LEGRAND)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 10 ou 25 mg.

## **CLOMIPRAN (LAB. UNIÃO QUÍMICA)**

► Caixas com 20 comprimidos de 10 ou 25 mg.



## **FENATIL (LAB. NEO QUÍMICA)**

► Caixas com 20 drágeas de 10 ou 25 mg.



### **FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR**

A clomipramina é uma amina terciária do grupo dos ADTs. É bem absorvida por VO e sofre extensa desmetilação durante o metabolismo hepático de primeira passagem para seu principal metabólito, a desmetilclomipramina. Esse processo reduz a biodisponibilidade da clomipramina para menos de 62%. A clomipramina tem uma farmacocinética de eliminação de primeira ordem, e seu pico de concentração geralmente ocorre entre 2 e 6 horas. Apresenta meia-vida de eliminação de 24 horas, permitindo o uso em dose única diária. No cérebro, a concentração é equivalente a 2% da concentração plasmática. Tem alta ligação proteica (90 a 98%) e um grande volume de distribuição. Sua excreção ocorre basicamente por via renal.<sup>1</sup>

A clomipramina demonstrou eficácia no tratamento do TDM e em diversos transtornos de ansiedade, como TP, e principalmente TOC.<sup>2</sup> É o agente mais serotoninérgico entre os ADTs, e sua eficácia no tratamento do TOC foi bem estabelecida mediante várias metanálises e ECRs, sendo claramente superior, por exemplo, a antidepressivos mais noradrenérgicos, como a desipramina. Metanálises que comparam a eficácia da clomipramina com a dos ISRSs evidenciam uma leve superioridade desse fármaco, o que não se confirma em estudos controlados que comparam um medicamento diretamente com outro.<sup>3-5</sup> Contudo, em função de um melhor perfil de efeitos adversos, os ISRSs costumam ser a primeira escolha.<sup>4,5</sup>

As doses para o tratamento da depressão variam de 75 a 250 mg/dia. Sugere-se iniciar com 25 mg/dia, aumentando 25 mg a cada 2 ou 3 dias até atingir uma dose entre 100 e 225 mg/dia, de acordo com os efeitos colaterais, o peso e a idade do paciente. A dose diária pode ser administrada em uma única vez, ao fim do dia ou pela manhã (se produzir insônia), ou dividida em 2 ou 3 vezes ao dia, para maior conforto do paciente no que diz respeito aos efeitos colaterais. Sua retirada deve ser lenta. Nas depressões recorrentes, deve ser mantida por 3 a 5 anos, mesmo depois de aliviados os sintomas. Se, por algum motivo, houver necessidade de interrupção abrupta, lembrar que é possível ocorrer a síndrome de retirada (irritabilidade, desconforto gástrico, insônia,

ansiedade, inquietação), razão pela qual é prudente a retirada gradual.

A clomipramina é eficaz no tratamento do TP. Entretanto, seus efeitos adversos fazem muitos pacientes abandonar o tratamento, razão pela qual os ISRSs têm sido progressivamente os medicamentos preferidos nesse caso. Deve-se iniciar com 10 mg/dia e aumentar a dose muito lentamente até 75 a 150 mg/dia, para evitar a síndrome da “piora inicial”. No TOC e no transtorno dismórfico corporal, as doses utilizadas são, em geral, um pouco maiores que aquelas empregadas no tratamento da depressão (150 a 200 mg/dia, podendo chegar a 300 mg/dia). No tratamento da EP, utilizam-se doses entre 20 e 50 mg/dia. A clomipramina é utilizada, ainda, em sua forma injetável em depressões resistentes e no TOC grave ou refratário. Sua administração deve ser feita em ambiente hospitalar, por pessoal treinado. No entanto, os resultados em ensaios clínicos não se mostraram muito animadores.<sup>6</sup> A apresentação injetável não está disponível no Brasil.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A clomipramina inibe a recaptação da noradrenalina e da serotonina. Tem também afinidade por receptores colinérgicos (ACh), adrenérgicos ( $\alpha_1$ ), histaminérgicos ( $H_1$ ), serotoninérgicos ( $5-HT_2$ ) e dopaminérgicos (DA). O efeito noradrenérgico pode ser devido, pelo menos em parte, à desmetilclomipramina, que inibe de forma significativa a recaptação da noradrenalina e tem meia-vida de eliminação de aproximadamente 96 horas. O que a destaca entre os demais antidepressivos cíclicos, porém, é sua potente ação serotoninérgica.

A clomipramina promove, ainda, redução na sensibilidade dos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos. Em função desse perfil farmacológico, produz efeitos anticolinérgicos intensos (xerostomia, visão borrada, taquicardia sinusal, constipação intestinal, retenção urinária, alterações da memória), anti-histamínicos (sedação, ganho de peso) e de bloqueio  $\alpha$ -adrenérgico (hipotensão postural, tonturas, retardo na ejaculação, taquicardia reflexa). Aparentemente, apresenta maior efeito nas funções sexuais (p. ex., inibição da ejaculação), talvez devido à sua importante ação serotoninérgica e  $\alpha$ -adrenérgica.

O risco de convulsões é estimado em 0,5% em dosagens de até 250 mg/dia, acima

dessa quantidade, esse número aumenta para 1,67%. Como os demais ADTs, a clomipramina tem efeitos antiarrítmicos, atuando como antagonista do sódio, impedindo sua entrada nas células do miocárdio. Como consequência, ocorre um prolongamento dos intervalos PR e QT e um alargamento do complexo QRS, observados no ECG, podendo agravar ainda mais os bloqueios preexistentes.<sup>1,2</sup>

## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* aumento do apetite, xerostomia, constipação, ganho de peso, ER, fadiga, prolongamento do intervalo QT, sedação, tontura e visão borrada.

*Menos comuns:* acatisia, agranulocitose, alopecia, alteração do paladar, amenorreia, anemia, aumento do apetite, bocejos, calorões, calafrios, cefaleia, ciclagem rápida, confusão, convulsão, coriza, *delirium*, desregulação da temperatura, diarreia, diminuição da libido, distonia, déficit cognitivo, dor nos testículos, déficit de atenção e de memória, dermatite esfoliativa, desrealização, edema, ejaculação dolorosa, eosinofilia, eritema multiforme, fissura por doces, fadiga, febre, fotossensibilidade cutânea, fraqueza, galactorreia, glaucoma (precipitação do), ginecomastia, hipercinesia, hiperglicemia, hipoglicemia, icterícia, impotência, inquietude, insônia, leucocitose, leucopenia, náusea, pesadelos, prurido, *rash* cutâneo, obstrução nasal, redução do limiar convulsivo, retenção urinária, ECEs, síndrome noradrenérgica precoce, prostatismo, sonhos bizarros, sonambulismo, sudorese, taquicardia, tiques, tremores finos, vertigem, virada maníaca, vômito, xeroftalmia.

## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ TDM;<sup>1</sup>
- ▶ TOC;<sup>1-6</sup>

- ▶ TP;<sup>1,2</sup>
- ▶ EP.<sup>1</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ transtorno dismórfico corporal;<sup>7</sup>
- ▶ TAS;<sup>8</sup>
- ▶ enurese;
- ▶ cataplexia;
- ▶ dor crônica;
- ▶ tricotilomania;
- ▶ onicofagia;
- ▶ tartamudez;
- ▶ comportamento automutilatório em pacientes com retardo mental.



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTAS**

- ▶ IAM recente (3 a 4 semanas);
- ▶ GAF;
- ▶ bloqueio de ramo;
- ▶ sintomas do trato urinário inferior (prostatismo);
- ▶ íleo paralítico;
- ▶ FEO (pode induzir crises hipertensivas);
- ▶ hipersensibilidade ao fármaco.

## RELATIVAS

- ▶ Uso concomitante de IMAOs;
- ▶ outras alterações na condução cardíaca;
- ▶ ICC;
- ▶ quadros demenciais e de déficit cognitivo;
- ▶ convulsões.



## INTOXICAÇÃO

Breve fase de excitação e inquietude, seguida de sonolência, confusão, torpor, ataxia, nistagmo, disartria, midríase, alucinações, *delirium*, contraturas musculares, íleo paralítico, convulsões tônico-clônicas – podendo evoluir rapidamente para o coma, muitas vezes com depressão respiratória –, hipoxia, hiporreflexia, rabdomiólise, hipotermia, hipotensão e arritmias (taquicardia ventricular, FA, bloqueios, extrassístoles).

As doses maiores que 1 g são em geral tóxicas, enquanto as maiores que 2 g são potencialmente letais. A toxicidade deriva de efeitos do tipo quinidina.

É particularmente importante a possibilidade de ocorrer a síndrome serotoninérgica (no uso associado a outros ISRSs ou IMAOs, ou em pacientes debilitados e com problemas hepáticos), a qual se caracteriza por mioclono, hiper-reflexia, sudorese, incoordenação motora, agitação, confusão e hipomania.

## MANEJO

- ▶ Interromper o uso da clomipramina e, dependendo da gravidade, internar o paciente em um serviço de emergência. As primeiras 6 horas são as mais críticas. Se não ocorrerem alterações de consciência, alterações no ECG, hipotensão ou convulsões, o paciente pode ser transferido para uma unidade psiquiátrica.
- ▶ Evitar o uso de APs (exceto para agitação intensa): eles podem aumentar o estado confusional.
- ▶ Induzir o vômito ou fazer lavagem gástrica se a ingestão for recente. Adicionar carvão ativado.
- ▶ Monitorar as funções vitais (incluindo ECG), adotando medidas para mantê-las. Completar o exame físico.
- ▶ Fazer testes laboratoriais, incluindo dosagem sérica de ADTs. Monitorar os níveis de eletrólitos e fazer as correções necessárias.
- ▶ Não administrar neostigmina (prostigmina) ou fisostigmina se o paciente estiver em coma, pois podem aumentar o risco de crises convulsivas ou arritmias cardíacas graves. Usar de 1 a 2 mg de neostigmina ou fisostigmina por via IV lentamente, a cada 30 a 60 minutos; ou de 1 a 2 mg, IM, a cada 60 minutos. Não administrar esses medicamentos na presença de coma, pois podem aumentar o risco de crises convulsivas ou arritmias cardíacas graves.
- ▶ Se houver hipotensão, o paciente deve permanecer em decúbito, elevando as pernas. Levantar-se lentamente.
- ▶ Se houver convulsões, usar diazepam IV.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

A clomipramina é um dos ADTs mais pesquisados em trabalhos que investigam efeitos teratogênicos e perinatais e no desenvolvimento neuropsicomotor. Nenhum estudo demonstrou associação significativa entre o uso de clomipramina durante a gravidez e a ocorrência de malformações no recém-nascido. Recomenda-se, porém, sua suspensão 2 semanas antes do parto.<sup>9</sup> O recém-nascido cuja mãe utilizava o fármaco pode apresentar dificuldade de sucção, irritabilidade, sudorese, taquipneia, taquicardia e cianose. Podem ocorrer complicações perinatais, como irritabilidade, convulsões, hipotonia e dificuldades respiratórias.<sup>9</sup> Categoria C da FDA.



## **LACTAÇÃO**

É considerado um fármaco seguro durante a lactação. Contudo, a nortriptilina, a paroxetina e a sertralina são preferíveis.<sup>10</sup>

## CRIANÇAS

Os ADTs têm sido utilizados na infância para controle da enurese noturna e do TOC. As crianças são especialmente vulneráveis aos efeitos cardiotoxicos e convulsivantes de quantidades altas de clomipramina. Doses habituais podem ser letais.

O relato de mortes súbitas em crianças que usam ADTs (em especial a desipramina) impõe o máximo de cuidado ao se prescrever o medicamento para essa faixa etária, principalmente devido aos seus efeitos cardíacos.

Por essas razões, é recomendável o monitoramento cardíaco em crianças (até 16 anos) que necessitam usar clomipramina, principalmente se houver história familiar de cardiopatias e/ou morte súbita.

- ▶ Aferir rotineiramente a PA.
- ▶ Fazer uma avaliação cardiológica prévia com ECG basal.
- ▶ Realizar novo ECG a cada aumento da dose e quando for atingida a dose máxima.

As doses iniciais são de 10 ou 25 mg (em torno de 1 mg/kg) conforme o peso da criança, aumentando-se em 20 ou 30% a cada 4 ou 5 dias; quando forem atingidas doses diárias de 3 mg/kg, as concentrações séricas em estado de equilíbrio (1 semana) devem ser obtidas, e um novo ECG deve ser realizado. Se o paciente tolera bem o medicamento e seus efeitos colaterais, e não há indícios de alterações no ECG, novos aumentos de 20 a 30% da dose podem ser instituídos a cada 2 semanas.

As dosagens séricas são importantes, uma vez que parece haver correlação entre os níveis acima de 250 µg/mL e a ocorrência das complicações cardíacas, como prolongamento do tempo de condução cardíaca e aumento na PAD (diferentemente do que acontece no adulto, ou seja, a hipotensão postural).

## IDOSOS

O uso da clomipramina, em princípio, deve ser evitado em pacientes idosos. Os maiores riscos são hipotensão postural, retenção urinária devida ao aumento da próstata, estados confusionais e *delirium* por ação anticolinérgica; pois os idosos são muito sensíveis aos efeitos colaterais. A clomipramina deve ser evitada sobretudo em pacientes com algum grau de demência (Alzheimer) ou comprometimento cognitivo. Tais condições podem agravar-se ainda mais. Também podem ocorrer aumento da impulsividade e prejuízos de memória. Por esses motivos, a clomipramina não costuma ser o fármaco de primeira escolha para os idosos. Os maiores riscos para reações adversas ocorrem em pacientes debilitados ou com problemas físicos.

Caso seja necessário seu uso, recomenda-se:

- ▶ fazer uma cuidadosa avaliação de possíveis problemas cardíacos;
- ▶ observar se não surgem problemas como hipotensão postural, taquicardia ou arritmias;
- ▶ verificar a frequência cardíaca, o ECG e, eventualmente, obter testes laboratoriais;
- ▶ dividir a dose em várias tomadas diárias, caso haja necessidade de altas quantidades;
- ▶ ficar atento a interações com outros fármacos;
- ▶ se houver necessidade de usar um ADT, preferir a nortriptilina ou um antidepressivo do tipo ISRS;
- ▶ recomendar que o paciente tome cuidado ao se levantar da cama, permanecendo alguns segundos sentado, caminhando devagar no início e sentando-se ou deitando-se caso sinta tontura, pois sempre há risco de quedas por hipotensão postural e fraturas;
- ▶ ficar atento em relação ao agravamento de déficits cognitivos e à ocorrência de estados confusionais.



## LABORATÓRIO

A concentração plasmática considerada terapêutica está entre 200 e 250 ng/mL, embora efeitos favoráveis ocorram, em geral, com níveis séricos entre 100 e 250 ng/mL.

As dosagens devem ser feitas de 10 a 14 horas após a última dose. O paciente deve estar em dose estável pelo menos há 5 dias. Níveis acima de 500 ng/mL representam

risco de cardiotoxicidade ou podem revelar um paciente com metabolização lenta.

O monitoramento da concentração plasmática dos ADTs deve ser feito:

- ▶ sempre que a resposta terapêutica não tenha sido adequada;
- ▶ quando há suspeita de que o paciente não esteja tomando o medicamento;
- ▶ em crianças e idosos;
- ▶ em pacientes com doenças físicas;
- ▶ quando ocorrem reações adversas graves e persistentes ou efeitos colaterais indesejáveis (possibilidade de um metabolizador lento);
- ▶ em casos de superdosagem.



## PRECAUÇÕES

1. Avisar o paciente de que a clomipramina pode causar hipotensão, a qual é mais grave ao levantar-se pela manhã. Da mesma forma, lembrar que ela pode reduzir os reflexos e a atenção. Tomar cuidado, portanto, com atividades que exijam reflexos rápidos (operar máquinas, dirigir carro).
2. Esclarecer que, em geral, os efeitos colaterais mais comuns (boca seca, visão borrada, constipação intestinal, hipotensão postural) desaparecem ou diminuem de intensidade após 2 a 4 semanas do início do uso. Orientar o paciente a respeito de como lidar com esses efeitos colaterais.
3. Evitar a exposição demasiada ao sol. Podem ocorrer queimaduras por fotossensibilidade.
4. Fazer ECG sempre que houver necessidade de usar altas doses em idosos, em pessoas com suspeita de doença cardíaca e em crianças.
5. O uso da clomipramina deve ser evitado em pacientes com RS, que devem ser hospitalizados. Se tratados ambulatorialmente, prescrever a menor quantidade possível do medicamento e solicitar aos familiares que se encarreguem de seu armazenamento e da administração diária.
6. Pacientes em uso de clomipramina devem ser observados, principalmente no início do tratamento, quanto a piora do quadro clínico, comportamento suicida ou outros sintomas psiquiátricos.

7. A clomipramina pode produzir agravamento dos sintomas psicóticos em pacientes com esquizofrenia. Nesse caso, reduzir a dose e acrescentar ou aumentar a dose de um AP.
8. Evitar a utilização de doses elevadas em pacientes com história prévia de convulsões.

## REFERÊNCIAS

1. Trimble MR. Worldwide use of clomipramine. *J Clin Psychiatry*. 1990;51 Suppl:51-4;discussion 55-8. PMID [2199435]
2. McTavish D, Benfield P. Clomipramine. An overview of its pharmacological properties and a review of its therapeutic use in obsessive compulsive disorder and panic disorder. *Drugs*. 1990;39(1):136-53. PMID [2178909]
3. Leonard HL, Swedo SE, Rapoport JL, Koby EV, Lenane MC, Cheslow DL, et al. Treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine and desipramine in children and adolescents. A double-blind crossover comparison. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(12):1088-92. PMID [2686576]
4. Piccinelli M, Pini S, Bellantuono C, Wilkinson G. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. A meta-analytic review. *Br J Psychiatry*. 1995;166(4):424-43. PMID [7795913]
5. Geller DA, Biederman J, Stewart SE, Mullin B, Martin A, Spencer T, et al. Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2003;160(11):1919-28. PMID [14594734]
6. Ravindran LN, Jung SM, Ravindran AV. Intravenous anti-obsessive agents: a review. *J Psychopharmacol*. 2010;24(3):287-96. PMID [18801828]
7. Ipser JC, Sander C, Stein DJ. Pharmacotherapy and psychotherapy for body dysmorphic disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD005332. PMID [19160252]
8. Allsopp LF, Cooper GL, Poole PH. Clomipramine and diazepam in the treatment of agoraphobia and social phobia in general practice. *Curr Med Res Opin*. 1984;9(1):64-70. PMID [6373161]
9. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry*. 1996;153(3):592-606. PMID [8615404]
10. Weissman AM, Levy BT, Hartz AJ, Bentler S, Donohue M, Ellingrad VL, et al. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing

infants. Am J Psychiatry. 2004;161(6):1066-78. PMID [15169695]



# CLONAZEPAM



**RIVOTRIL**  
0,5 mg



**RIVOTRIL**  
2 mg



**GENÉRICO**  
2 mg  
(EUROFARMA)



**GENÉRICO**  
0,5 mg  
(MEDLEY)



**GENÉRICO**  
2 mg  
(MEDLEY)



**GENÉRICO**  
2,5 mg/mL  
(MEDLEY)

## **CLONAZEPAM (LAB. EMS)**

- ▶ Caixas com 30 comprimidos de 2 mg;
- ▶ frasco com 20 mL – gotas (2,5 mg/mL).



## **CLONAZEPAM (LAB. EUROFARMA)**

► Caixas com 20 comprimidos de 2 mg.

## **CLONAZEPAM (GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA)**

► Caixas com 50 frascos com 20 mL – gotas (2,5 mg/mL) (embalagem hospitalar).

## **CLONAZEPAM (LAB. GERMED)**

- ▶ Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 2 mg;
- ▶ frasco com 20 mL – gotas (2,5 mg/mL).

## **CLONAZEPAM (LAB. HIPOLABOR, TEUTO, UNIÃO QUÍMICA)**

► Frasco com 20 mL – gotas (2,5 mg/mL).

## **CLONAZEPAM (LAB. LEGRAND)**

- ▶ Caixas com 30 comprimidos de 2 mg;
- ▶ frasco com 20 mL – gotas (2,5 mg/mL).

## **CLONAZEPAM (LAB. MEDLEY)**

- ▶ Caixas com 20, 30 ou 60 comprimidos de 0,5 mg;
- ▶ caixas com 20, 30 ou 60 comprimidos de 2 mg;
- ▶ frasco com 20 mL – gotas (2,5 mg/mL).

## **CLONAZEPAM (LAB. NOVAQUÍMICA)**

- ▶ Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 2 mg;
- ▶ frasco com 20 mL – gotas (2,5 mg/mL).

## **CLONAZEPAM (LAB. PRATI, DONADUZZI)**

- ▶ Caixas com 50, 100 ou 200 frascos com 20 mL – gotas (2,5 mg/mL) (embalagem hospitalar).



## **CLONAZEPAM (LAB. RANBAXY)**

- ▶ Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 0,5 mg;
- ▶ caixas com 20 ou 30 comprimidos de 2 mg.

## **CLONAZEPAM (LAB. ZYDUS)**

► Caixas com 30 comprimidos de 2 mg.

## **CLONOTRIL (LAB. TORRENT)**

- ▶ Caixas com 10 comprimidos de 0,5 mg;
- ▶ caixas com 20 comprimidos de 2 mg.

## **CLOPAM (LAB. CRISTÁLIA)**

- ▶ Caixas com 10 comprimidos de 0,5 mg;
- ▶ caixas com 200 comprimidos de 0,5 mg (embalagem hospitalar);
- ▶ caixas com 10 comprimidos de 2 mg;
- ▶ caixas com 200 comprimidos de 2 mg (embalagem hospitalar);
- ▶ frasco com 20 mL – gotas (2,5 mg/mL).

## **EPILEPTIL (LAB. TEUTO)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 2 mg;
- ▶ frasco com 20 mL – gotas (2,5 mg/mL).

## **NAVOTRAX (LAB. NEO QUÍMICA)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 0,5 mg;
- ▶ caixas com 20 comprimidos de 2 mg;
- ▶ caixas com 500 comprimidos de 0,5 mg (embalagem hospitalar);
- ▶ caixas com 500 comprimidos de 2 mg (embalagem hospitalar).

## **RIVOTRIL (LAB. ROCHE)**

- ▶ Caixas com 30 comprimidos de 0,25 mg;
- ▶ caixas com 20 ou 30 comprimidos de 0,5 mg;
- ▶ caixas com 20 ou 30 comprimidos de 2 mg;
- ▶ frasco com 20 mL – gotas (2,5 mg/mL).

## **UNI CLONAZEPAX (LAB. UNIÃO QUÍMICA)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 0,5 mg;
- ▶ caixas com 20 comprimidos de 2 mg;
- ▶ frasco com 20 mL – gotas (2,5 mg/mL).



## ZILEPAM (LAB. GEOLAB)

► Caixas com 50 frascos com 20 mL – gotas (2,5 mg/mL) (embalagem hospitalar).



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O clonazepam é um BZD de alta potência, um derivado 7-nitrobenzodiazepina. É bem absorvido por VO. Os picos plasmáticos são atingidos em 1 a 3 horas, e a meia-vida é de 20 a 40 horas. A biodisponibilidade é superior a 80%, ligando-se bem às proteínas plasmáticas (86%). De 50 a 70% dos metabólitos são excretados pela urina, e 10 a 30% pelas fezes. É metabolizado no fígado por nitrorredução e, subsequentemente, por acetilação, sendo considerado um metabólito de meia-vida intermediária.

É considerado um fármaco de primeira linha no tratamento do TP, tanto na fase aguda como na de manutenção.<sup>1</sup> Além de ter início de ação rápido, também atua sobre a ansiedade antecipatória. Parece, ainda, ser útil em associação com ISRSs, especialmente na fase inicial do tratamento, gerando um rápido controle dos sintomas (bloqueio dos ataques de pânico e da ansiedade antecipatória) e reduzindo o efeito ansiogênico causado pelo início do uso de ISRSs e ADTs. Estudos demonstraram que houve aumento na rapidez de resposta com a associação do clonazepam à fluoxetina no TDM e à sertralina no TP. Sugere-se, nessa situação, utilizar doses de 0,5 a 1 mg por um breve período (aproximadamente 3 semanas).<sup>2</sup>

O clonazepam também pode ser eficaz no tratamento do TAS, sendo útil como estratégia de potencialização no transtorno refratário ao tratamento inicial.<sup>3</sup> Uma metanálise dos estudos de eficácia calculou um TE de 0,97 para o clonazepam, quando utilizado de forma isolada, no TAS.<sup>4</sup>

Tanto no TP como no TAS utilizam-se doses que variam de 1 a 6 mg/dia. Quantidades iguais ou superiores a 1 mg/dia são efetivas para controlar os ataques de pânico, sendo as doses de 1 a 2 mg/dia as que oferecem a melhor relação entre tolerabilidade e eficácia. A apresentação sublingual de 0,25 mg tem início de ação rápido e pode ser útil durante crises de pânico ou outras crises de ansiedade.

Uma metanálise sugere a eficácia do clonazepam também como antimaníaco,<sup>5</sup> podendo reduzir a necessidade da utilização de neurolépticos associados, especialmente quando

a inquietude, a agitação ou a insônia são sintomas agudos graves, que não podem aguardar os efeitos de um estabilizador do humor, em geral mais demorados. Como antimaníaco, a dose média é de 1,5 a 2,0 mg/dia, mas pode chegar a 16 mg/dia, dividida em 2 doses, nos casos de controle mais difícil. Contudo, como os BZDs podem causar dependência, recomenda-se que o clonazepam não seja usado em monoterapia, mas como adjuvante.

De modo geral, ao se prescrever clonazepam, pode-se iniciar com 0,5 mg, 1 a 2 vezes ao dia, com aumentos de 0,5 a 1 mg a cada 3 dias. Devido a sua meia-vida longa, pode ser administrado 2 vezes ao dia. Deve-se evitar o uso prolongado e em doses elevadas para evitar o desenvolvimento de dependência.

A retirada deve ser gradual, de modo a evitar sintomas de abstinência (nervosismo, ansiedade, palpitações, sudorese, náusea, confusão, fobia ou fonofobia). Recomenda-se retirar 0,125 mg ou 0,25 mg a cada 3 dias até a retirada completa do medicamento. Uma dose de 0,25 mg de clonazepam equivale aproximadamente a 5 mg de diazepam. Em crianças, iniciar com doses de 0,01 a 0,03 mg/kg/dia até atingir 0,05 a 0,1 mg/kg/dia. Acima de 10 anos, as doses habituais são de 1,5 a 3 mg/dia.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O clonazepam é um BZD potente, usado inicialmente como anticonvulsivante, passou mais recentemente a ser utilizado nos transtornos de ansiedade e na ansiedade associada a diversos outros transtornos em virtude de suas ações ansiolíticas.

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. O clonazepam potencializa esse efeito, modulando a atividade dos receptores GABA A por meio da sua ligação com seu sítio específico (receptores BZDs). Essa ligação altera a conformação desses receptores, aumentando a afinidade do GABA com seus próprios receptores e a frequência da abertura dos canais de cloro, cuja entrada no neurônio é regulada por esse neurotransmissor, promovendo a hiperpolarização da célula. O resultado dessa hiperpolarização é um aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC.

Acreditava-se que o sítio de ligação do receptor BZD fosse uma molécula inteiramente diferente da molécula do receptor GABA A, mas hoje se considera que seja a mesma molécula, apenas em um local diferente.

Supõe-se, ainda, que o fármaco atue por intermédio da serotonina, reduzindo sua utilização, regulando para mais os receptores 5-HT<sub>1</sub> e 5-HT<sub>2</sub> do córtex frontal, ação que o diferenciaria dos demais BZDs e que é relevante para o efeito antipânico.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* ataxia, sonolência, dificuldade de concentração, déficit de atenção, fadiga, sedação, tontura.

*Menos comuns:* abstinência, afonia, agitação, agressividade, alopecia, alteração da função hepática, alterações comportamentais (principalmente em crianças), alucinações, amnésia anterógrada, anorexia, anorgasmia, arritmias, aumento do apetite, boca seca, bloqueio da ovulação, bradicardia, cefaleia, cólica abdominal, coma, constipação, convulsões, déficit cognitivo, déficit de memória, dependência, depressão, depressão respiratória, desinibição, despersonalização, desrealização, diarreia, diminuição do apetite, dispepsia, redução da libido, diminuição de células sanguíneas (raro), diplopia, disartria, disdiadococinesia, disforia, distonia, disúria, dor muscular, dor nas articulações, edema na face e no tornozelo, edema periorbital, encoprese, enurese, explosões de raiva, fala arrastada, falta de coordenação motora, fraqueza muscular, ganho de peso, gastrite, gosto metálico, hemiparesia, hepatomegalia, hipotensão postural, hipersensibilidade a estímulos, hiperacusia, hipotonia, hirsutismo, icterícia, irritabilidade, impotência, incontinência urinária, inquietude, insônia de rebote, movimentos coreiformes, movimentos oculares anormais, náusea, nistagmo, palpitações, parestesias, perda de cabelo, perda do apetite, pesadelos, prurido, *rash* cutâneo, relaxamento muscular, retenção urinária, salivação excessiva, sonhos vívidos, sudorese, taquicardia, tosse, tremores, vertigem, visão borrada, vômito.

Obs.: Pode desencadear episódios depressivos em pacientes com história prévia de depressão.



## INDICAÇÕES

# TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ TP com ou sem agorafobia;<sup>2</sup>
- ▶ TAS;<sup>4</sup>
- ▶ mania aguda.<sup>5</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ TAG;
- ▶ acatisia induzida por neurolépticos;
- ▶ redução transitória dos sintomas da discinesia tardia;
- ▶ insônia em indivíduos com a síndrome das pernas inquietas e dos movimentos periódicos dos membros;
- ▶ agitação em psicoses agudas (como adjuvante da sedação com APs);
- ▶ excitações ou agitações esquizofrênicas;
- ▶ reações catatônicas agudas (associadas a esquizofrenia ou a outra patologia);
- ▶ TOC;
- ▶ adjuvante aos antidepressivos no tratamento inicial da depressão com sintomas de ansiedade;
- ▶ transtorno comportamental do sono REM.

## USO EM PROBLEMAS NEUROLÓGICOS

- ▶ Vertigens e distúrbios do equilíbrio;
- ▶ convulsões tônico-clônicas generalizadas primárias ou secundárias;
- ▶ ausências típicas e atípicas (síndrome de Lennox-Gastaut);<sup>9</sup>
- ▶ crises mioclônicas;<sup>9</sup>
- ▶ crises parciais com sintomatologia complexa;
- ▶ síndrome de West;
- ▶ neuralgia do trigêmeo;
- ▶ síndrome da boca ardente;
- ▶ tremor essencial.



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade aos BZDs;
- ▶ *miastenia gravis*;
- ▶ doença de Alzheimer;
- ▶ EM;
- ▶ doença hepática grave;
- ▶ GAF.



## INTOXICAÇÃO

Como outros BZDs, o clonazepam é relativamente seguro em altas doses (a ingestão de 60 mg em crianças ou 100 mg em adultos não deixou sequelas permanentes). A letalidade da superdose aumenta com o uso combinado de outras substâncias inibidoras do SNC, como álcool, barbitúricos e narcóticos. Os sinais de toxicidade incluem sedação, confusão, diminuição da frequência respiratória e perda de coordenação motora.

## MANEJO

- ▶ Realizar lavagem gástrica;
- ▶ instituir as medidas de suporte das funções respiratória e cardiocirculatória.

No caso de intoxicação grave, utilizar o antagonista específico, flumazenil, na dose de 0,3 mg, IV, em 15 segundos, com doses subsequentes de 0,3 mg a cada 60 segundos até o máximo de 2 mg. Em pacientes com uso crônico de BZDs, deve-se ter o cuidado de não precipitar uma síndrome de abstinência.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## GRAVIDEZ

O uso de BZDs no primeiro trimestre de gestação está associado ao aumento do risco de malformações em recém-nascidos, como fenda palatina e lábio leporino. Os resultados dos estudos não são consistentes. Embora uma metanálise<sup>6</sup> tenha mostrado que esse risco é pequeno (0,6%), mas 10 vezes maior que o da população em geral (0,07%), um estudo de 43 casos só evidenciou um caso de retardo de crescimento e malformações nas situações de exposição ao clonazepam em monoterapia durante a gestação.<sup>7</sup>

Em uma série de casos de 38 mulheres que utilizaram clonazepam durante a gravidez, não foram registradas malformação orofacial, apneia ou síndrome de abstinência neonatal nem desregulação autonômica ou da temperatura por ocasião do nascimento. Apenas um bebê, cuja mãe tomava imipramina associada ao clonazepam, apresentou hipotonia.<sup>8</sup>

Recomenda-se suspender o medicamento nos 3 primeiros meses de gravidez caso as crises epiléticas forem leves e infrequentes e quando não existir a possibilidade de estado de mal epilético.

Como os demais BZDs, o clonazepam pode causar a chamada síndrome do bebê hipotônico, que se caracteriza por letargia, hipotonia, hipotermia e baixa responsividade em bebês cujas mães usaram esse medicamento no último trimestre de gravidez, razão pela qual se recomenda a não utilização também no terceiro trimestre, principalmente no fim. Categoria D da FDA.<sup>6</sup>



## **LACTAÇÃO**

É secretado no leite materno, não sendo recomendado seu uso durante a lactação.<sup>6</sup>

## **CRIANÇAS**

O clonazepam IM, com injeções na dose de 0,02 mg/kg, foi eficaz em reduzir as descargas epileptiformes em crianças com epilepsia.<sup>9</sup> Também foi eficaz em reduzir a espasticidade em crianças com paralisia cerebral. Nesses estudos, a dose foi de 0,02 mg/kg. Foi utilizado, ainda, para tratar ansiedade de separação em crianças de 13 a 15 anos, na dose diária de aproximadamente 2 mg durante 4 semanas, tendo sido observadas tontura e desinibição em algumas crianças por ocasião da suspensão.<sup>10</sup> Em adolescentes, foram relatados episódios de raiva e desinibição durante o uso do clonazepam.

Devido à possibilidade de ocorrência de efeitos adversos no desenvolvimento físico e mental, é necessário avaliar a relação risco-benefício do uso crônico. Em crianças, a dose inicial não deve ultrapassar 0,01 a 0,03 mg/kg/dia. Podem facilmente ocorrer condições como crises de raiva, dificuldade de concentração, sobretudo na presença de lesão cerebral, retardo mental ou outros problemas psiquiátricos.

## **IDOSOS**

A eliminação plasmática em idosos é mais lenta, o que deve ser considerado ao se estabelecer a posologia do fármaco. Além disso, deve-se adotar a mesma cautela empregada em relação aos outros BZDs quando usados em pacientes dessa faixa etária, ou seja, doses menores e intervalos maiores entre elas.



## **LABORATÓRIO**

O nível sérico efetivo do clonazepam, no tratamento da epilepsia, situa-se entre 5 e 70  $\mu\text{g/mL}$  (em média 55  $\mu\text{g/mL}$ ).

O clonazepam pode elevar as provas de função hepática e diminuir a contagem de células sanguíneas (evento raro). Sugere-se, dessa forma, acompanhamento com hemograma e provas de função hepática durante tratamento de longo prazo.



## **PRECAUÇÕES**

1. A suspensão abrupta do clonazepam, sobretudo depois do uso prolongado em doses elevadas, pode promover síndrome de retirada. Por esse motivo, a interrupção do medicamento deve ser gradual. Redução de 0,25 mg/semana é geralmente bem tolerada. Em pacientes com epilepsia, a interrupção abrupta pode produzir aumento na intensidade e na frequência das crises convulsivas, assim como o desencadeamento de um estado de mal epilético.
2. Durante o uso do clonazepam, evitar atividades que exijam reflexos rápidos — como dirigir carros e operar máquinas perigosas — ou executá-las com mais cuidado, pois esse fármaco pode causar lentificação motora.
3. Suspender o uso ao iniciar ECT.
4. Evitar o uso concomitante de bebidas alcoólicas, pois podem ocorrer hipotensão,

diminuição do nível de consciência e redução da frequência respiratória. Também deve-se ter cautela com o uso associado de outras substâncias que potencializam o efeito sedativo (p. ex., barbitúricos).

5. Alertar para dependência química com o uso de longo prazo.
6. Absolutamente contraindicado em pacientes com *miastenia gravis*.
7. Pode ser utilizado com cautela em pacientes com glaucoma de ângulo aberto, desde que estejam recebendo tratamento adequado para o problema ocular.
8. Evitar o uso em pessoas com TUS ou alcoolistas, devido ao risco de adição.
9. Usar com cautela em pacientes deprimidos, especialmente naqueles com RS.
10. Evitar em caso de insuficiência respiratória e queda do sensorio.
11. Evitar o uso no 1º e no 3º trimestres de gestação.
12. Utilizar com cuidado em pacientes com doença respiratória crônica, pois a hipersalivação e a depressão respiratória podem piorar o quadro pulmonar.
13. Os metabólitos do clonazepam são excretados pelos rins. Para evitar seu acúmulo, deve-se ter cautela ao utilizá-lo em pacientes com IR.

## REFERÊNCIAS

1. Rosenbaum JF, Moroz G, Bowden CL. Clonazepam in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a dose-response study of efficacy, safety, and discontinuance. Clonazepam Panic Disorder Dose-Response Study Group. J Clin Psychopharmacol. 1997;17(5):390-400. PMID [9315990]
2. Goddard AW, Brouette T, Almai A, Jetty P, Woods SW, Charney D. Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder. Arch Gen Psychiatry. 2001; 58(7):681-6. PMID [11448376]
3. Pollack MH, Van Ameringen M, Simon NM, Worthington JW, Hoge EA, Keshaviah A, Stein MB. A double-blind randomized controlled trial of augmentation and switch strategies for refractory social anxiety disorder. Am J Psychiatry. 2014; 171(1):44-53. PMID [24399428]
4. Blanco C, Schneier FR, Schmidt A, Blancojerez CR, Marshall RD, Sanchez-Lacay A, et al. Pharmacological treatment of social anxiety disorder: a meta-analysis. Depress Anxiety. 2003;18(1):29-40. PMID [12900950]
5. Curtin F, Schulz P. Clonazepam and lorazepam in acute mania: a Bayesian meta-analysis. J Aff Disorders. 2004;78(3):201-8. PMID [15013244]
6. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic

management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry*. 1996;153(5):592-606. PMID [8615404]

7. Lin AE, Peller AJ, Westgate MN, oude K, Franz A, Holmes LB. Clonazepam use in pregnancy and the risk of malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70(8):534-6. PMID [15329832]

8. Weinstock L, Cohen LS, Bailey JW, Blatman R, Rosenbaum JF. Obstetrical and neonatal outcome following clonazepam use during pregnancy: a case series. *Psychother Psychosom*. 2001;70(3):158-62. PMID [11340418]

9. Dahlin M, Knutsson E, Amark P, Nergardh A. Reduction of epileptiform activity in response to low-dose clonazepam in children with epilepsy: a randomized double-blind study. *Epilepsia*. 2000;41(3):308-15. PMID [10714402]

10. Graae F, Milner J, Rizzotto L, Klein RG. Clonazepam in childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994;33(3):372-6. PMID [8169182]



# CLONIDINA

## ATENSINA (LAB. BOEHRINGER)

- ▶ Caixas com 30 comprimidos de 0,1, 0,15 ou 0,2 mg;
- ▶ clonidina transdérmica (adesivo – *patch* – comercializado no exterior).

## CLONIDIN (LAB. CRISTÁLIA)

► Caixas com 25 ou 30 ampolas de 1 mL com 150 µg/mL.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A clonidina é quase 100% absorvida após administração por VO, atingindo o pico de concentração plasmática entre 1 e 3 horas. Distribui-se amplamente em todos os tecidos (é encontrada, inclusive, no leite materno), circulando 20 a 40% ligada a proteínas. É altamente lipofílica, atravessando de forma rápida a barreira hematoencefálica. É metabolizada pelo fígado (40 a 60%) e excretada pelo rim. Sua meia-vida é de 6 a 24 horas em indivíduos saudáveis e de 20 a 40 horas em pacientes com IR.

A clonidina, um medicamento usado no tratamento da hipertensão, tem sido utilizada em diversos transtornos psiquiátricos, como nos TUSs, transtornos de tiques, transtorno de Tourette e TDAH.

Nos TUSs, tem sido utilizada no tratamento de dependência de várias substâncias e, sobretudo, no manejo da abstinência de opioides.<sup>1</sup> No tratamento da síndrome de abstinência de opioides, recomenda-se utilizar 0,1 a 0,3 mg/dia em 3 vezes, na fase mais aguda, e 0,1 a 0,2 mg/dia após, devendo-se ajustar a dose de acordo com a necessidade e a tolerância aos efeitos adversos. Apesar de sua eficácia nessa condição, é considerada uma opção de segunda linha, tendo em vista a disponibilidade de alternativas com melhores perfis de resposta, como a metadona e a buprenorfina.<sup>1</sup>

Em dependentes de nicotina, uma metanálise indicou a eficácia da clonidina, tanto oral como transdérmica, para cessação do tabagismo.<sup>2</sup> Os autores ressaltam que o pequeno número de estudos de boa qualidade pode ter influenciado a real avaliação do TE desse medicamento para tal desfecho. Em função dos efeitos colaterais mais frequentes, é uma opção de segunda linha para o tratamento do tabagismo, com doses variando entre 0,2 e 0,4 mg/dia. Segundo os autores, não há indicação para uso além de 4 semanas após a abstinência, uma vez que o efeito do medicamento é minimizar os sintomas de abstinência. Sua retirada deve ser gradual.

A clonidina tem sido utilizada no tratamento de tiques, como os encontrados em indivíduos com transtorno de Tourette, mostrando eficácia quando a farmacoterapia se

faz necessária e os sintomas são moderados (em casos graves ou refratários, recomenda-se o uso de haloperidol, pimozida ou risperidona). Um estudo verificou que a clonidina transdérmica foi superior ao haloperidol em reduzir os sintomas do transtorno de Tourette em crianças.<sup>3</sup> Nesse transtorno, recomenda-se iniciar com 0,05 mg/dia à noite, com aumento gradual no decorrer de 2 a 3 semanas até um total de 0,30 a 0,40 mg/dia, em 3 ou 4 doses diárias.

No TDAH, uma metanálise concluiu que o tratamento em monoterapia com clonidina é significativamente superior ao placebo – tanto nos sintomas de atenção quanto nos de hiperatividade. Contudo, o TE foi bastante menor como adjuvante dos tratamentos de primeira linha, sendo necessário considerar que fadiga, sonolência/sedação, hipotensão e bradicardia são efeitos adversos bastante comuns.<sup>4</sup> Recentemente, estudos compararam a clonidina de ação prolongada ao placebo, concluindo que houve melhora dos sintomas de TDAH e sonolência moderada como efeito adverso comum.<sup>5</sup>

Já em um estudo multicêntrico randomizado duplo-cego, 136 crianças com TDAH e tiques associados foram tratadas com metilfenidato, clonidina ou combinação de ambos e placebo. A clonidina isolada foi efetiva em reduzir tanto os tiques como a impulsividade. O estudo verificou que a combinação de ambos, entretanto, teve eficácia ainda maior.<sup>6</sup> A dose utilizada nessa condição foi, em média, de 0,25 mg/dia para uso isolado e de 0,28 mg/dia na combinação com metilfenidato.

Nos últimos anos, a clonidina tem sido testada para diversas outras situações clínicas, utilizada tanto isoladamente como com outros medicamentos, com utilidade ainda não comprovada para tratamento de TEPT, *delirium*, *flashbacks* em usuários de LSD e envenenamento por organofosforados.

No uso clínico da clonidina, recomenda-se o aumento gradual da dose de acordo com a tolerância aos efeitos colaterais. A interrupção do tratamento deve ser gradual, pois esse fármaco frequentemente causa HAS de rebote e síndrome de abstinência. No exterior, existem adesivos de clonidina, substituídos a cada 5 dias, que proporcionam um nível sérico mais estável e consistente do fármaco, além de maior facilidade de administração.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO



A clonidina é um agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico pré-sináptico. No SNC, produz diminuição da atividade dos neurônios noradrenérgicos. É um anti-hipertensivo e age inibindo os centros vasomotores simpáticos. Periféricamente, estimula autorreceptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos pré-sinápticos, reduzindo a liberação de noradrenalina. O efeito ansiolítico parece ser mediado pela inibição de neurônios noradrenérgicos no *locus ceruleus*. Entretanto, parece haver tolerância a tais efeitos, o que não ocorre com as ações anti-hipertensivas. Interfere com menor potência nos sistemas dopaminérgicos, histaminérgicos e colinérgicos. Outros estudos observaram que a clonidina bloqueia a liberação do hormônio do crescimento, mesmo quando induzido pela administração do fator liberador, em adultos com TP e TAS e eleva os níveis séricos de MHPG. Essa resposta, entretanto, não ocorreu em crianças.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* boca seca, sedação (dose-dependente), tontura, constipação, hipotensão postural (dose-dependente).

*Menos comuns:* abstinência, alopecia, alteração da condução cardíaca, alteração do ECG, arritmias, bolhas, bradicardia, calorões, cefaleia, *delirium*, dor epigástrica, edema, angioedema, febre induzida por fármaco, fraqueza, ganho de peso, hepatotoxicidade, hipernatremia, insônia, letargia, mialgia, náusea, parotidite, pesadelos, prurido, *rash* cutâneo, salivação, sudorese, taquicardia, terror noturno, urticária, xeroftalmia.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ síndrome de abstinência de opioides;<sup>1</sup>
- ▶ síndrome de abstinência de álcool associada aos BZDs;<sup>7</sup>

- ▶ transtorno de Tourette;<sup>3</sup>
- ▶ TDAH (em monoterapia ou em combinação com estimulantes);<sup>4</sup>
- ▶ TDAH com tiques comórbidos;<sup>6</sup>
- ▶ dependência de nicotina;<sup>2</sup>
- ▶ redução de sintomas vasomotores do climatério;
- ▶ hipertensão.

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ profilaxia e tratamento adjuvante da síndrome de abstinência de opioides neonatal;<sup>8,9</sup>
- ▶ profilaxia de síndrome de abstinência de álcool;<sup>7</sup>
- ▶ hiperexcitação, insônia e alterações do humor em pacientes com TEA;<sup>10</sup>
- ▶ redução de sialorreia secundária à clozapina em pessoas com esquizofrenia;
- ▶ hiper-reatividade em pacientes *borderline*;
- ▶ espasticidade em crianças;
- ▶ tratamento adjuvante de esquizofrenia refratária à clozapina;
- ▶ síndrome das pernas inquietas.



## CONTRAINDICAÇÕES

## RELATIVAS

- ▶ Doença arterial coronariana;
- ▶ IRC (a meia-vida da clonidina pode duplicar nessa condição);
- ▶ depressão;
- ▶ gravidez;
- ▶ lactação.



## INTOXICAÇÃO

Caracteriza-se por hipotensão, bradicardia e bradipneia, arritmia, depressão respiratória, hipertensão transitória, miose, hipotermia. Podem fazer parte do quadro, ainda, alteração no nível de consciência, estupor ou coma, convulsões, miose e bloqueio AV. Essa condição se inicia 30 a 60 minutos depois da ingestão dos cp de clonidina. Também existem relatos de intoxicação em crianças que utilizam a clonidina transdérmica.

## MANEJO

- ▶ Instituir internação hospitalar.
- ▶ Suspende o fármaco.
- ▶ Realizar as medidas gerais, como apoio ventilatório, e específicas para hipotensão, como infusão IV.
- ▶ Nos casos graves, administrar nitroprussiato de sódio.
- ▶ Combater a bradicardia com o uso de agentes inotrópicos positivos, como a dobutamina.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Seu uso deve ser evitado durante esse período. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

É excretada no leite materno. Se não for possível a substituição por outro agente, monitorar o lactente para efeitos adversos ou ingestão inadequada do leite.

## **CRIANÇAS**

A biodisponibilidade da clonidina em crianças é de cerca de 55%, menor do que em adultos. A clonidina tem sido utilizada em crianças no tratamento de tiques do transtorno de Tourette.<sup>3</sup> Sua eficácia também foi verificada no tratamento dos sintomas do TDAH, particularmente hiperatividade e impulsividade.<sup>10</sup> A clonidina foi bem tolerada, sendo o principal efeito adverso a sonolência, que diminuiu após a 3ª semana de uso.

## **IDOSOS**

É necessária muita cautela, uma vez que os efeitos hipotensores podem acarretar consequências.



## **LABORATÓRIO**

Não há dosagem sérica disponível para uso clínico em nosso meio. Não existem dados que sustentem a relação entre os níveis séricos e a resposta de redução da ansiedade. Não causa interferência em testes laboratoriais. Há apenas uma possibilidade de promover uma positividade do teste de Coombs.



## **PRECAUÇÕES**

1. A maior precaução em relação a esse fármaco é que ele pode causar elevação dos níveis tensionais de rebote na suspensão abrupta do tratamento. Por isso, recomenda-se sempre a retirada lenta e gradual.
2. Além disso, outros sintomas de abstinência podem surgir: irritabilidade, nervosismo, insônia, sudorese, cefaleia, desconforto abdominal, dores musculares e salivação aumentada.
3. O risco de sintomas de retirada é maior em pacientes com história de HAS e naqueles que foram tratados com clonidina para fases de abstinência de opioides e/ou álcool. Nesses grupos, recomenda-se especial cuidado em sua interrupção, que deve ser lenta e gradual.
4. Dado que crianças frequentemente apresentam quadros de vômitos, quando doses de clonidina podem ser perdidas, também deve ser dada atenção especial em relação a sintomas de rebote para esse grupo etário.
5. Deve ser usada com cautela em pacientes com quadro depressivo, pois está associada à piora de sintomas depressivos.



## REFERÊNCIAS

1. Meader N. A comparison of methadone, buprenorphine and alpha(2) adrenergic agonists for opioid detoxification: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2010;108(1-2):110-4. PMID [20074867]
2. Gourlay S, Stead L, Benowitz N. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(3):CD000058. PMID [15266422]
3. Kang H, Zhang Y, Jiao F, Guo X, Gao X. Efficacy of clonidine transdermal patch for treatment of Tourette's syndrome in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2009;11(7):537-9. PMID [196550984]
4. Hirota T, Schwartz S, Correll CU. Alpha-2 agonists for attention-deficit/hyperactivity disorder in youth: a systematic review and meta-analysis of monotherapy and add-on trials to stimulant therapy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014;53(2):153-73. PMID [24472251]
5. Jain R, Segal S, Kollins SH, Khayrallah M. Clonidine extended-release tablets for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011;50(2):171-9. PMID [21241954]
6. Tourette's Syndrome Study Group. Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2002;58(4):527-36. PMID [11865128]
7. Dobrydnjov I, Axelsson K, Berggren L, Samarütel J, Holmström B. Intrathecal and oral clonidine as prophylaxis for postoperative alcohol withdrawal syndrome: a randomized double-blinded study. *Anesth Analg.* 2004;98(3):738-44. PMID [14980929]
8. Agthe AG, Kim GR, Mathias KB, Hendrix CW, Chavez-Valdez R, Jansson L, et al. Clonidine as an adjunct therapy to opioids for neonatal abstinence syndrome: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2009;123(5):e849-56. PMID [19398463]
9. Esmaeili A, Keinhorst A, Schuster T, Beske F, Schlösser R, Bastanier C. Treatment of neonatal abstinence syndrome with clonidine and chloral hydrate. *Acta Paediatr.* 2010;99(2):209-14. PMID [19839963]
10. Ming X, Gordon E, Kang N, Wagner G. Use of clonidine in children with autism spectrum disorders. *Brain Dev.* 2008;30(7):454-60. PMID [18280681]



# CLORAZEPATO

## TRANXILENE (LAB. SANOFI-AVENTIS)

► Caixas com 20 cápsulas de 5, 10 ou 15 mg de clorazepato dipotássico.

(Venda descontinuada no Brasil desde 16/1/2007.)



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O clorazepato é rapidamente absorvido por VO. É convertido, ainda no estômago, no seu metabólito ativo N-desmetildiazepam (nordiazepam), de meia-vida longa, entre 35 e 200 horas. O volume de distribuição em voluntários sadios para o desmetildiazepam foi de 1,24 L/kg, a meia-vida de eliminação foi de 65 horas, e o *clearance* total foi de 0,24 mL/min/kg. A absorção é muito rápida devido à sua lipossolubilidade. Os níveis plasmáticos máximos são alcançados em aproximadamente 1 hora após a ingestão, já o os picos plasmáticos do desmetildiazepam são alcançados somente após 6 horas. A biodisponibilidade após uma injeção IV é de 100%.<sup>1,2</sup> Em média, 97 a 98% do metabólito ativo circula ligado a proteínas plasmáticas. A principal via de excreção é a urinária.<sup>3</sup>

O clorazepato é efetivo no tratamento da ansiedade. Em um estudo, os pacientes foram tratados com doses terapêuticas de clorazepato (15 a 60 mg/dia) ou buspirona (10 a 40 mg/dia) de forma contínua por 6 meses, com eficácia semelhante. A interrupção abrupta produziu aumento na gravidade dos sintomas consistente com uma reação de retirada nos pacientes que utilizavam o clorazepato, mas não a buspirona.<sup>1</sup> Pode ser administrado à noite em doses de 20 a 30 mg. No tratamento da ansiedade, utilizam-se doses de 15 a 60 mg/dia. A dose média é de 30 mg/dia. Foi utilizado, ainda, na ansiedade prévia à realização de cirurgia: 50 mg à noite e 25 mg pela manhã.<sup>2</sup>

O clorazepato tem sido usado também como antiepiléptico coadjuvante, revelando-se efetivo, bem tolerado e preferido ao fenobarbital pelos pacientes,<sup>4</sup> além de desenvolver tolerância mais tardiamente em relação a outros BZDs.<sup>5</sup>

Também é eficaz na prevenção de complicações clínicas na abstinência alcoólica, como DT e convulsões, mas atualmente tem sido preterido em relação a outros BZDs, como lorazepam e diazepam.<sup>6</sup> Recomenda-se o seguinte esquema de titulação de doses na abstinência alcoólica: dia 1 – iniciar com 30 mg, seguido por mais 30 a 60 mg em doses fracionadas (não exceder 90 mg/dia); dia 2 – 45 a 90 mg em doses fracionadas; dia 3 – 22,5 a 45 mg em doses fracionadas; dia 4 – 15 a 30 mg em doses fracionadas. A partir do quinto dia, reduzir gradualmente a dose para 7,5 a 15 mg/dia até a retirada completa quando a condição do paciente estiver estável.<sup>3</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. O clorazepato potencializa o efeito inibitório desse neurotransmissor, modulando a atividade dos receptores GABA A pela ligação com seu sítio específico (receptores BZDs). Essa ligação altera a conformação desses receptores, aumentando a afinidade do GABA com seus próprios receptores e a frequência da abertura dos canais de cloro, cuja entrada no neurônio é regulada por esse neurotransmissor, promovendo a hiperpolarização da célula. O resultado dessa hiperpolarização é um aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* sedação, amnésia anterógrada, boca seca, cefaleia, confusão mental, reações paradoxais, relaxamento muscular, tontura, visão borrada.

*Menos comuns:* agitação, agressividade, alteração da função hepática, amnésia anterógrada, anorgasmia, ansiedade de rebote, ataxia, bloqueio da ovulação,

bradicardia, bradipsiquismo, cólica abdominal, constipação, convulsões, déficit cognitivo, dependência, depressão, desinibição, despersonalização, desrealização, diminuição do apetite, diminuição da libido, diplopia, disartria, disforia, distonia, dor nas articulações, fadiga, fala arrastada, ganho de peso, gosto metálico, hipersensibilidade a estímulos, hiperacusia, hipotensão, hipotonia, icterícia, irritabilidade, impotência, insônia de rebote, náuseas, parestesias, perda do apetite, pesadelos, prurido, *rash* cutâneo, relaxamento muscular, retenção urinária, sudorese, tremores, vertigem, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ ansiedade;<sup>1</sup>
- ▶ convulsões parciais complexas, como coadjuvante;<sup>4,5</sup>
- ▶ prevenção de complicações clínicas durante a abstinência de álcool.<sup>6</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ como ansiolítico no pré-operatório.<sup>2</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ alergia ao fármaco;
- ▶ glaucoma de ângulo agudo.



## INTOXICAÇÃO

A intoxicação aguda é rara em relação à frequência do uso, pois os BZDs têm uma margem de segurança relativamente ampla. Os óbitos por ingestão de BZDs, na maioria dos casos, ocorrem quando houve uso associado de outras substâncias, como álcool, ADTs ou barbitúricos. Os sintomas incluem sonolência, relaxamento muscular, diminuição dos reflexos e confusão, podendo evoluir até o coma.

## MANEJO

- ▶ Monitorar a respiração, o pulso e a PA.
- ▶ Realizar medidas de suporte gerais (hidratação parenteral e permeabilidade de vias aéreas).
- ▶ Realizar esvaziamento gástrico se o paciente for atendido imediatamente após a ingestão.

O flumazenil pode ser útil no tratamento e no diagnóstico diferencial das intoxicações. Usa-se 0,3 mg, IV, em 15 segundos, com doses subsequentes a cada 60 segundos até o máximo de 2 mg. Caso não ocorra melhora significativa do estado de consciência e da função respiratória após doses repetidas de flumazenil, deve-se pensar em coma de etiologia não benzodiazepínica, e, nesse caso, pode ser útil o uso de *screening* urinário para detecção de substâncias.

Obs.: Em pacientes com intoxicação crônica, o uso do flumazenil deve ser lento, pois podem surgir sintomas de abstinência.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

O uso de BZDs na gravidez ficou relacionado, na literatura, à ocorrência de fenda palatina e/ou lábio leporino. Entretanto, as grandes diferenças metodológicas dos estudos iniciais e das amostras envolvidas (incluindo a doença de base) tornam tais referências questionáveis.<sup>7</sup> O risco absoluto dessas malformações devido ao uso de BZDs no primeiro trimestre de gestação é inferior a 1%, de acordo com estudo de metanálise.<sup>7</sup> Não ficou comprovado o efeito teratogênico do clorazepato em fetos de mães expostas ao fármaco no primeiro trimestre de gestação. Seu fabricante, entretanto, recomenda não utilizá-lo nesse período. O uso crônico pela gestante pode provocar sintomas de abstinência no bebê, depressão neonatal, sucção pobre, perda de peso, hipotonia e sedação. A concentração de BZDs no cordão umbilical pode ser maior do que no plasma materno, e tanto o feto quanto o recém-nascido são menos capazes de metabolizá-los que um adulto. Categoria D da FDA.

## **LACTAÇÃO**

É excretado no leite materno. Pode produzir sonolência, hipotonia, apatia, letargia, dificuldade de sucção e síndrome de abstinência nos bebês.



## **CRIANÇAS**

Em geral, as crianças são mais sensíveis aos efeitos colaterais do clorazepato, devido à metabolização mais lenta (2 a 5 vezes). Também é comum a ocorrência de excitação paradoxal, especialmente em crianças hipercinéticas. No tratamento adjuvante de crises parciais complexas, iniciar com 7,5 mg 2 vezes ao dia em crianças de 9 a 12 anos (não ultrapassar 60 mg/dia) e 7,5 mg 3 vezes ao dia em crianças maiores de 12 anos (não ultrapassar 90 mg/dia). Os aumentos de doses podem ser feitos com 7,5 mg a cada semana. A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em crianças menores de 9 anos de idade.<sup>3</sup>

## IDOSOS

Por sua meia-vida longa, com metabólitos ativos que tendem a se acumular, o fármaco persiste 2 vezes mais no idoso do que no jovem. Esse efeito pode ser benéfico, pois permite a utilização de dose única diária nos idosos, que tendem a esquecer o medicamento ou que estão usando vários fármacos em horários diferentes. Todavia, pelo mesmo motivo, pode ocorrer intoxicação. Preconizar o uso das menores doses possíveis nessa população, tanto pela maior frequência de alterações hepáticas e renais quanto pela maior sensibilidade a efeitos colaterais.<sup>3</sup> Atentar para o risco aumentado de quedas e *delirium*.



## LABORATÓRIO

Em pacientes que estejam fazendo uso do medicamento por longo prazo, recomenda-se acompanhamento laboratorial periódico com hemograma e provas de função hepática.<sup>3</sup>



## PRECAUÇÕES

1. Alertar o paciente para que tenha cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, pois seus reflexos ficam diminuídos com o clorazepato; um estudo duplo-cego, randomizado, avaliou o desempenho de 24 sujeitos sadios 45 minutos após a ingestão de 15 mg do fármaco em comparação à ingestão de placebo. Foi observada uma redução estatisticamente significativa da atenção e do tempo de reação nos indivíduos que haviam ingerido o medicamento em comparação aos que usaram placebo.<sup>7</sup>
2. Evitar o uso concomitante de bebidas alcoólicas ou outros depressores do SNC, pois podem ocorrer hipotensão, diminuição da atenção, do nível de consciência, dos reflexos e redução da frequência respiratória.
3. Alcoolistas, usuários de drogas e pessoas com transtornos da personalidade

graves costumam abusar de BZDs. Evitar prescrevê-los a tais pacientes.

4. O uso deve ser, sempre que possível, breve e intermitente, suspendendo-se o medicamento assim que houver alívio dos sintomas.
5. Após o uso crônico, retirar lentamente (3 meses), para evitar a síndrome de abstinência – depressão, insônia, agitação, sialorreia, diarreia e, menos comumente, confusão, psicose e convulsões.
6. Deve-se utilizar com cuidado em pacientes com IR, insuficiência hepática, *miastenia gravis*, doença respiratória ou outras doenças neuromusculares.

## REFERÊNCIAS

1. Rickels K, Schweizer E, Csanalosi I, Case WG, Chung H. Long-term treatment of anxiety and risk of withdrawal. Prospective comparison of clorazepate and buspirone. Arch Gen Psychiatry. 1988;45(5):444-50. PMID [2895993]
2. Kretz FJ, Gonzales I, Peidersky P. Oral premedication with clorazepate dipotassium. Comparison with oral premedication with flunitrazepam and intramuscular premedication with promethazine, pethidine and atropine in adults Anaesthetist. 1993;42(1):15-22. PMID [8447567]
3. DailyMed [Internet]. Clorazepate [capturado em 15 dez. 2014] Disponível em: <http://dailymed.nlm.nih.gov>
4. Wilensky AJ, Ojemann LM, Temkin NR, Troupin AS, Dodrill CB. Clorazepate and phenobarbital as antiepileptic drugs: a double-blind study. Neurology. 1981;31(10):1271-6. PMID [6125918]
5. Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. Acta Neurol Scand. 2008;118(2):69-86. PMID [18384456]
6. Hughes JR. Alcohol withdrawal seizures. Epilepsy Behav. 2009;15(2):92-7. PMID [19249388]
7. Moodley P, Golombok S, Lader M. Effects of clorazepate dipotassium and placebo on psychomotor skills. Percept Mot Skills. 1985;61(3 Pt 2):1121-2. PMID [2869470]



# CLORDIAZEPÓXIDO



**LIMBITROL**

5 mg de clordiazepoxido + 12,5 mg de amitriptilina

## LIMBITROL (LAB. VALEANT)

► Caixas com 20 cápsulas de 5 mg de clordiazepóxido + 12,5 mg de amitriptilina.

Obs.: A apresentação comercial do clordiazepóxido (Psicosedin) foi suspensa no Brasil. O uso da apresentação comercial disponível, se forem necessárias doses elevadas de clordiazepóxido, implica doses elevadas de amitriptilina o que leva a riscos de efeitos adversos.



O clordiazepóxido foi o primeiro derivado BZD disponível para uso clínico, lançado no mercado em 1959. Com o diazepam, foi um dos sedativos mais prescritos em todo o mundo nas décadas de 1960 e 1970. Além de ansiolítico, é anticonvulsivante e relaxante muscular. É rápida e integralmente absorvido por VO. A injeção IM é dolorosa, e a absorção por essa via é lenta e errática. A meia-vida de eliminação em indivíduos saudáveis, após uma única dose, situa-se entre 5 e 30 horas, entre intermediária e longa. O pico plasmático é atingido em 1 a 5 horas após administração oral. O volume de distribuição varia de 0,25 a 0,50 L/kg. É metabolizado no fígado com vários metabólitos ativos: demoxepam, desmetilclordiazepóxido (o qual tem meia-vida de eliminação longa, superior a 100 horas), desmetildiazepam e oxazepam. A excreção é de 60% na urina e de 10 a 20% nas fezes. O *clearance* do clordiazepóxido é reduzido, e a meia-vida é prolongada em idosos, em pacientes com cirrose e naqueles que estejam recebendo concomitantemente terapia com dissulfiram.<sup>1</sup>

Como o primeiro BZD sintetizado, durante um bom tempo, o clordiazepóxido foi utilizado como ansiolítico. Na atualidade, junto ao diazepam e ao lorazepam (injetável), é um dos fármacos de escolha nos EUA para o tratamento da síndrome de abstinência de álcool e BZDs e, eventualmente, de opioides.<sup>2,3</sup> O clordiazepóxido é uma das alternativas para o tratamento dessa condição, particularmente em pacientes com história de convulsões, DT ou que possam vir a apresentar algum desses problemas.<sup>4,5</sup>

Para o tratamento da síndrome de abstinência de álcool, é prescrita a dose inicial de até 25 mg de 2 em 2 horas se acordado, suspendendo-se as doses nos horários em que o paciente estiver sedado. Após as primeiras 24 horas, nas quais foi definida a dose total

recebida em um dia, pode-se iniciar a retirada gradual de 10% do total a cada dia até o término do período de desintoxicação, que, em geral, dura em torno de 7 a 10 dias.

O clordiazepóxido pode ser empregado, ainda, no tratamento das síndromes de retirada de BZDs em dependentes desses medicamentos. Nesses casos, deve-se substituir o BZD que estava sendo usado (se este for de meia-vida curta) pelo clordiazepóxido, em doses equivalentes, procedendo-se posteriormente à retirada lenta e gradual da mesma forma que a descrita para o álcool. Como foi comentado, a apresentação comercial que possibilitava esses usos não é mais disponível.

No passado, a combinação de clordiazepóxido e amitriptilina foi bastante utilizada no tratamento da depressão. Entretanto, a maioria dos estudos com tal intervenção foi realizada utilizando baixas doses do antidepressivo em pacientes com depressão leve ou moderada e não incluiu um grupo com placebo. Além disso, com a combinação, torna-se difícil o uso de doses do antidepressivo (amitriptilina) em níveis terapêuticos recomendados, e, muitas vezes, a associação de um BZD pode agravar os quadros depressivos.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. O clordiazepóxido potencializa o efeito inibitório desse neurotransmissor, modulando a atividade dos receptores GABA A por meio de sua ligação com seu sítio específico (receptores BZDs). Essa ligação altera a conformação desses receptores, aumentando a afinidade do GABA com seus próprios receptores e a frequência da abertura dos canais de cloro, cuja entrada no neurônio é regulada por esse neurotransmissor, promovendo a hiperpolarização da célula. O resultado dessa hiperpolarização é um aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC.

Acreditava-se que o sítio de ligação do receptor BZD fosse uma molécula inteiramente diferente da molécula do receptor GABA A, mas hoje se considera que seja a mesma molécula em um local diferente.<sup>6</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* abstinência, ataxia, déficit de atenção, fadiga, sedação, sonolência, tontura.

*Menos comuns:* agitação, agranulocitose, agressividade, alteração da função hepática, amnésia anterógrada, anorgasmia, ansiedade de rebote, boca seca, bloqueio da ovulação, bradicardia, confusão, cólica abdominal, constipação, convulsões, déficit cognitivo, déficit de memória, dependência, depressão, desinibição, despersonalização, desrealização, diminuição do apetite, redução da libido, diplopia, disartria, disforia, distonia, dor nas articulações, edema, ganho de peso, gosto metálico, hipersensibilidade a estímulos, hiperacusia, hipotonia, icterícia, irregularidade menstrual, irritabilidade, impotência, inquietude, insônia de rebote, náusea, parestesias, perda do apetite, pesadelos, prurido, *rash* cutâneo, reação paradoxal, relaxamento muscular, retenção urinária, síncope, ECEs, sudorese, tremores, vertigem, visão borrada, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ síndrome de abstinência de álcool;<sup>2,7</sup>
- ▶ síndrome de abstinência de BZDs.<sup>7</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ GAF;
- ▶ drogadição;
- ▶ insuficiência respiratória ou DPOC;
- ▶ *miastenia gravis*;
- ▶ porfíria (pode ser exacerbada com o uso de clordiazepóxido).



## INTOXICAÇÃO



## **INTOXICAÇÃO AGUDA**

O clordiazepóxido, como os demais BZDs, apresenta uma margem de segurança relativamente ampla. Os óbitos por ingestão dessa classe de fármacos isoladamente são raros, sendo que a maioria ocorreu em consequência da ingestão associada de outras substâncias, como álcool, ADTs e barbitúricos.

Os sintomas incluem sonolência, diminuição dos reflexos e confusão, podendo evoluir para coma.

## MANEJO

- ▶ Monitorar a respiração, o pulso e a PA
- ▶ Empregar medidas de suporte gerais (hidratação parenteral e permeabilidade de vias aéreas).
- ▶ Realizar esvaziamento gástrico se o paciente for atendido logo após a ingestão do medicamento.
- ▶ Se o paciente está em coma, o uso de flumazenil pode ser útil no tratamento e no diagnóstico diferencial. Usa-se 0,3 mg, IV, em 15 segundos, com doses subsequentes de 0,3 mg a cada 60 segundos até o máximo de 2 mg. Caso não ocorra melhora significativa do estado de consciência e da função respiratória após doses repetidas de flumazenil, deve-se pensar em coma de etiologia não benzodiazepínica. Nesses casos, pode ser útil solicitar um *screening* urinário para detecção de outras substâncias. Em pacientes tratados cronicamente com BZDs, o uso do flumazenil deve ser lento, pois podem surgir sintomas de abstinência.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

As informações disponíveis até o momento são insuficientes para determinar se os potenciais benefícios dos BZDs para a mãe superam os riscos para o feto, embora o clordiazepóxido, assim como o diazepam, possa ser considerado um BZD de escolha durante a gravidez.<sup>8</sup> Caso o uso do clordiazepóxido seja necessário, recomenda-se a menor dose efetiva, pelo menor tempo possível, evitando-se utilizar o medicamento durante o primeiro trimestre de gestação, período de maior risco para ocorrência de teratogênese. Altos picos de concentração plasmática também devem ser evitados, dividindo-se a dose diária em 2 ou 3 tomadas.<sup>9</sup>

O clordiazepóxido cruza a barreira placentária. O uso crônico durante a gravidez pode desenvolver síndrome de abstinência no recém-nascido (irritabilidade, tremores, diarreia e vômito). Categoria D da FDA.

## **LACTAÇÃO**

O clordiazepóxido é excretado no leite materno, podendo produzir sonolência, apatia e letargia nos bebês. Seu uso durante a amamentação pode causar sedação, dificuldades de sucção e perda de peso. Se houver necessidade de uso prolongado e em altas doses, descontinuar a amamentação.

## **CRIANÇAS**

Se for necessário em crianças, usar em doses menores (5 a 20 mg/dia, divididas em várias tomadas).

## **IDOSOS**

Como apresenta meia-vida longa, o uso nessa faixa etária deve ser evitado. Se seu uso for necessário, empregar doses menores, com muita cautela, pois o clordiazepóxido pode produzir sedação diurna, ataxia, confusão e quedas. Sugere-se iniciar com, no máximo, 10 mg/dia, aumentando-se conforme a necessidade e a tolerância.<sup>7</sup>



## **LABORATÓRIO**

Atualmente, medidas de níveis séricos de BZDs não são de uso clínico geral, embora possam estar correlacionadas a efeitos colaterais. Em pacientes que estejam fazendo uso por longo prazo do medicamento, recomenda-se acompanhamento laboratorial periódico, com hemograma e provas de função hepática.<sup>7</sup>



## **PRECAUÇÕES**

1. Alertar o paciente para que tenha cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, pois seus reflexos ficam diminuídos.
2. Evitar o uso concomitante de bebidas alcoólicas, pois podem ocorrer hipotensão, diminuição da atenção, do nível de consciência, dos reflexos e redução da frequência respiratória. Também deve-se ter cautela com a associação a outras substâncias que potencializem o efeito sedativo (p. ex., barbitúricos).
3. Alcoolistas, pessoas com TUS e com transtornos da personalidade graves costumam abusar de BZDs. Evitar prescrevê-los a tais pacientes além do período de desintoxicação (alcoolistas).
4. O uso deve ser, sempre que possível, breve e intermitente, suspendendo-se o medicamento assim que houver alívio dos sintomas.
5. Após o uso crônico, retirar lentamente (3 meses), para evitar síndrome de abstinência (semelhante à abstinência que ocorre com o diazepam).

6. Deve-se utilizar com cuidado em pacientes com IR e insuficiência hepática.<sup>7</sup>
7. Há relatos de caso isolados relativos à piora do quadro de porfiria em pacientes que utilizaram clordiazepóxido. Dessa forma, recomenda-se cautela ao prescrever o medicamento a esses pacientes.<sup>7</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Greenblatt DJ, Shader RI, MacLeod SM, Sellers EM. Clinical pharmacokinetics of chlordiazepoxide. Clin Pharmacokinet. 1978;3(5):381-94. PMID [359214]
2. Radoucothomas S, Garcin F, Guay D, Marquis PA, Chabot F, Huot J, et al. Double blind study on the efficacy and safety of tetrabamate and chlordiazepoxide in the treatment of the acute alcohol withdrawal syndrome. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1989;13(1-2):55-75. PMID [2664886]
3. Drummond DC, Turkington D, Rahman MZ, Mullin PJ, Jackson P. Chlordiazepoxide vs. methadone in opiate withdrawal: a preliminary double blind trial. Drug Alcohol Depend. 1989;23(1):63-71. PMID [2646089]
4. Saitz R, Mayo-Smith MF, Roberts MS, Redmond HA, Bernard DR, Calkins DR. Individualized treatment for alcohol withdrawal. A randomized double-blind controlled trial. JAMA. 1994;272(7):519-23. PMID [8046805]
5. Saitz R, O'Malley SS. Pharmacotherapies for alcohol abuse. Withdrawal and treatment. Med Clin North Am. 1997;81(4):881-907. PMID: 9222259
6. Haefely W. The biological basis of benzodiazepine actions. J Psychoact Live Drugs. 1983;15:(1-2):19-39. PMID [6136567]
7. DailyMed [Internet]. Chlordiazepoxide [capturado em 15 dez 2012]. Disponível em: <http://www.dailymed.nlm.nih.gov>
8. Bellantuono C, Tofani S, Di Sciascio G, Santone G. Benzodiazepine exposure in pregnancy and risk of major malformations: a critical overview. Gen Hosp Psychiatry. 2013;35(1):3-8. PMID [23044244]
9. Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. Psychiatr Serv. 2002;53(1):39-49. PMID [11773648]



# CLORPROMAZINA



**AMPLICITIL**  
5 mg/mL



**AMPLICITIL**  
25 mg



**CLORPROMAZ**  
100 mg



## **AMPLICTIL (LAB. SANOFI-AVENTIS)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 25 ou 100 mg;
- ▶ embalagens com 5 ampolas de 5 mL de solução injetável a 5 mg/mL;
- ▶ frascos com 20 mL de solução oral a 40 mg/mL (1 gota = 1 mg).

## **CLORPROMAZ (LAB. UNIÃO QUÍMICA)**

- ▶ Caixas de 100 comprimidos de 100 mg;
- ▶ embalagens com 50 ampolas de 5 mL de solução injetável a 5 mg/mL.

## **LONGACTIL (LAB. CRISTÁLIA)**

- ▶ Caixas com 200 comprimidos de 25 ou 100 mg;
- ▶ embalagens com 50 ampolas de 5 mL de solução injetável a 5 mg/mL;
- ▶ embalagens com 10 frascos de 20 mL de solução oral a 40 mg/mL (1 gota = 1 mg).

## **CLORIDRATO DE CLORPROMAZINA (LAB. HYPOFARMA)**

- Embalagens com 5, 25 e 50 ampolas de 5 mL de solução injetável a 5 mg/mL.

## CLORIDRATO DE CLORPROMAZINA (LAB. IQUEGO)

► Caixas com 200 comprimidos de 100 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A clorpromazina é bem absorvida quando administrada tanto por VO quanto por via parenteral. As formas parenterais são absorvidas mais rapidamente, atingindo picos plasmáticos em 30 a 60 minutos. Entre as preparações de administração oral, as soluções são mais rapidamente absorvidas do que os cp. Os picos plasmáticos ocorrem entre 1 e 4 horas após a administração oral, ligando-se fortemente a proteínas plasmáticas (95 a 98%). Alimentos, café, cigarro e antiácidos interferem na absorção gastrointestinal, sendo que tabagistas apresentam menores concentrações plasmáticas.

A clorpromazina distribui-se por todos os tecidos e tem metabolismo hepático complexo (mais de 100 metabólitos, alguns com atividade farmacológica significativa). É metabolizada principalmente pela enzima 2D6 do sistema enzimático CYP450. Após a metabolização, a clorpromazina e seus metabólitos são excretados na urina e nas fezes. Sua meia-vida é de aproximadamente 24 horas, e o equilíbrio dos níveis plasmáticos é alcançado em 2 a 5 dias de tratamento.

A clorpromazina foi o primeiro medicamento que se revelou eficaz em reduzir ou eliminar os sintomas psicóticos na década de 1950, promovendo uma revolução no tratamento das doenças psiquiátricas. Desde então, sua eficácia foi comprovada no tratamento dos sintomas psicóticos que ocorrem em diversos transtornos, como esquizofrenia, psicoses breves, mania aguda (com sintomas psicóticos), depressão grave, transtorno esquizoafetivo, transtorno delirante, agitação em pacientes com retardo mental e psicoses na infância.

No tratamento da esquizofrenia, a clorpromazina é uma alternativa de baixo custo, efetiva<sup>1</sup> para o controle de sintomas positivos e a prevenção de recaídas, mas com menor eficácia nos sintomas negativos.<sup>2</sup> A terapia de manutenção, depois de um surto, reduz acentuadamente os riscos de recaída nos próximos 12 meses. Esse benefício pode ser obtido com doses de 300 a 600 mg/dia, sendo que quantidades acima de 600 mg/dia não parecem ser mais efetivas, e aquelas abaixo de 150 mg/dia estão relacionadas a altos índices de recaída.<sup>3</sup> Em um estudo de revisão, a clorpromazina pareceu não diferir

em eficácia quando comparada ao haloperidol; entretanto, causou menos ECEs e mais hipotensão.<sup>4</sup> Em relação à clozapina, não se mostrou superior em termos de rapidez, manutenção da remissão dos sintomas e perfil de efeitos colaterais em pacientes no primeiro episódio da doença.<sup>5</sup> Segundo diretriz recente para o tratamento farmacológico do TB, a clorpromazina foi recomendada como terceira linha para tratamento em monoterapia da mania aguda.<sup>6</sup>

As doses médias variam de 400 a 800 mg/dia, e as terapêuticas, de 50 a 1.200 mg/dia. O aumento da dose deve ser gradual, até o controle da sintomatologia psicótica. A posologia diária deve ser fracionada em 2 ou 3 doses, no início do tratamento, para atenuar os possíveis efeitos colaterais. Após esse período inicial, a meia-vida longa desse fármaco permite o uso de dose única diária. Em pacientes com baixo peso ou com doença renal ou hepática, recomenda-se iniciar com doses diárias menores.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A clorpromazina pertence ao grupo das fenotiazinas alifáticas e é considerada um AP de baixa potência, necessitando de doses mais altas para o bloqueio  $D_2$ . Postula-se que a ação terapêutica deva-se ao bloqueio dopaminérgico dos sistemas mesolímbico e mesofrontal, embora a clorpromazina exerça forte bloqueio em todos os subtipos de receptores dopaminérgicos ( $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$  e  $D_4$ ). Os ECEs da clorpromazina devem-se à ação de bloqueio  $D_2$  no sistema nigroestriatal e são de menor intensidade quando comparados aos dos APs de alta potência, como o haloperidol.

A clorpromazina age também em outros receptores, como os muscarínicos, histaminérgicos, noradrenérgicos e serotoninérgicos. O forte bloqueio nos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos e histaminérgicos é responsável pelos frequentes efeitos colaterais de hipotensão ortostática, taquicardia reflexa, sedação, sonolência e ganho de peso. O bloqueio de receptores colinérgicos (muscarínicos) também é importante, tornando frequentes os efeitos anticolinérgicos durante seu uso.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* sonolência, constipação, xerostomia, retenção urinária, tontura, hipotensão e aumento de peso.

*Menos comuns:* abstinência, acatisia, agitação, agranulocitose, alteração na condução cardíaca, alteração no ECG, alteração na função hepática, amenorreia, anemia aplásica, anemia hemolítica, anorexia, anorgasmia, ataxia, aumento do apetite, aumento dos níveis séricos da prolactina, aumento transitório de enzimas hepáticas, catarata estelar, convulsão, colite necrosante, coriza, crises oculogíricas, *delirium*, depressão, dermatite esfoliativa, descoloração da pele, depósitos granulares na córnea, depósitos pigmentares na córnea e na conjuntiva, descoloração da pele, desregulação da temperatura, diminuição da libido, discinesia tardia, distonia, ER, eosinofilia, excitação, febre, fotossensibilidade cutânea, ginecomastia, glaucoma (precipitação do), hiperglicemia, hiperprolactinemia, hiporreflexia, icterícia, íleo paralítico, impotência, inquietude, insônia, insuficiência cardíaca, leucocitose, leucopenia, parkinsonismo, pesadelos, petéquias, priapismo, *rash* cutâneo, redução do limiar convulsivo, retinopatia pigmentar, rigidez muscular, salivação, sedação, ECEs, SNM, sonhos bizarros, sono agitado, taquicardia, torcicolo, tremores finos, trombocitopenia, urticária, visão borrada.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ na esquizofrenia (episódios agudos e tratamento de manutenção);
- ▶ na mania aguda grave com sintomas psicóticos, como coadjuvante dos estabilizadores do humor;
- ▶ depressão psicótica, com antidepressivos;
- ▶ transtorno esquizoafetivo;

- ▶ transtorno delirante;
- ▶ psicoses breves;
- ▶ agitação em pacientes com retardo mental.

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ transtorno da personalidade *borderline* ou esquizotípica (em baixas doses);
- ▶ quadros graves de TOC, como adjuvante;
- ▶ problemas comportamentais graves e psicoses em crianças;
- ▶ sintomas comportamentais associados à demência em idosos.

Usos não psiquiátricos:<sup>7</sup>

- ▶ soluços intratáveis;
- ▶ náuseas e vômitos;
- ▶ anestesia e analgesia;
- ▶ porfíria;
- ▶ coreia de Huntington.



## CONTRAINDICAÇÕES



## RELATIVAS

- ▶ Hipersensibilidade a derivados fenotiazínicos;
- ▶ antecedentes de discrasias sanguíneas;
- ▶ estados comatosos ou depressão acentuada do SNC;
- ▶ transtornos convulsivos;
- ▶ DCV grave.



## INTOXICAÇÃO

Podem ocorrer depressão do SNC (sonolência e até coma), hipotensão, ECEs, agitação, inquietude, convulsões, febre, xerostomia, íleo paralítico e arritmias cardíacas.

Deve-se diferenciar esse quadro da SNM ou de tentativas de suicídio e investigar se houve associação de outros depressores do SNC.

O tratamento é basicamente de suporte e sintomático:

- ▶ lavagem gástrica (no período inicial);
- ▶ não provocar vômitos (risco de aspiração por distonia cabeça/pescoço);
- ▶ manter as vias aéreas desobstruídas;
- ▶ em caso de ECEs graves, usar antiparkinsonianos (com precaução).



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## GRAVIDEZ

Em relação aos efeitos teratogênicos, a doença psicótica *per se* é um fator de risco para malformações congênitas, e a exposição pré-natal a fenotiazinas, como a clorpromazina, confere um risco adicional, embora pequeno (0,4%). Contudo, nenhuma malformação orgânica específica associada ao uso de clorpromazina foi consistentemente identificada. Categoria C da FDA.

Em geral, evita-se o uso de qualquer fármaco durante o primeiro trimestre da gravidez, mas deve-se avaliar a relação risco-benefício.

## LACTAÇÃO

Sabe-se que todos os psicotrópicos são secretados no leite materno, mas os dados sobre as quantidades e os efeitos subsequentes dessa exposição no crescimento e no desenvolvimento infantis são limitados.

Como se desconhecem os efeitos da clorpromazina sobre o desenvolvimento da criança, aconselha-se que as mães não amamentem se estiverem usando o medicamento. Ou, se o fizerem, que seja mediante supervisão médica.

Um estudo recente recomenda que a clorpromazina em lactantes seja usada somente sob supervisão médica.<sup>8</sup>

## **CRIANÇAS**

Os APs são usados para sintomas-alvo, como agitação psicomotora, agressividade, tiques, movimentos estereotipados, delírios e alucinações, em crianças com transtornos do neurodesenvolvimento. Como as crianças podem ter dificuldade de verbalizar, deve-se estar atento aos efeitos colaterais e adversos. As doses utilizadas em crianças variam de 3 a 6 mg/kg/dia. Em função da sedação e das possíveis alterações cognitivas causadas pelos efeitos anticolinérgicos, a clorpromazina não é o AP preferencial para uso em crianças. Não é recomendada para crianças com idade inferior a 2 anos.

## **IDOSOS**

A clorpromazina deve ser usada com muita cautela em idosos, devido aos seus efeitos anticolinérgicos e hipotensores. Deve ser iniciada com doses baixas, de 10 a 25 mg/dia, aumentadas lentamente, se necessário. Usam-se sempre doses menores (1/2 a 1/3 das doses habituais para adultos jovens) em função do metabolismo hepático mais lento e da maior sensibilidade aos efeitos anticolinérgicos e antidopaminérgicos. Devido a um aumento na mortalidade em pacientes com quadros demenciais tratados com APs (incluindo a clorpromazina), a FDA não recomenda seu uso em pacientes com psicoses relacionadas a demências.



## **LABORATÓRIO**

A clorpromazina pode causar algumas interferências laboratoriais, como produzir resultados falso-positivos para testes de gravidez e interferir na dosagem da bilirrubina urinária (falso-positivo) e na secreção do ACTH (diminuição). Também pode aumentar o intervalo QT no ECG, deprimir o segmento ST e, ainda, alterar a condução AV e agravar bloqueios AVs preexistentes.

Sugere-se realização de hemograma completo, provas de função hepática e ECG em homens acima de 30 e em mulheres com mais de 40 anos durante o uso do medicamento.



## **PRECAUÇÕES**

1. Atentar para sinais de discrasias sanguíneas (agranulocitose e leucopenia), como febre e/ou dor de garganta, solicitando hemograma completo.
2. Em pacientes com epilepsia, pode haver piora das crises convulsivas, pois a clorpromazina interage com anticonvulsivantes.
3. Pacientes com câncer de mama devem evitar o uso de fenotiazinas, uma vez que

1/3 desses tumores é prolactino-dependente.

4. Observar o risco de hipotensão postural, principalmente em idosos.
5. Evitar o uso concomitante de depressores do SNC, como o álcool.
6. Pacientes que dirigem ou operam máquinas devem ser orientados quanto aos efeitos sedativos e à diminuição de reflexos.
7. Caso seja realizada ECT, é aconselhável retirar o fármaco anteriormente.
8. Ficar atento quanto à fotossensibilidade.
9. As injeções devem ser aplicadas profundamente no glúteo, solicitando-se ao paciente que permaneça deitado por pelo menos 30 minutos.
10. A clorpromazina líquida não deve ser misturada com café, chá, suco de maçã, refrigerantes do tipo “cola”, cerveja sem álcool ou citrato de lítio.
11. Usar com cautela em pacientes com fatores de risco para tromboembolismo.

## REFERÊNCIAS

1. Adams CE, Rathbone J, Thornley B, Clarke M, Borrill J, Wahlbeck K, et al. Chlorpromazine for schizophrenia: a Cochrane systematic review of 50 years of randomised controlled trials. BMC Med. 2005;3:15. PMID [16229742]
2. Tajima K, Fernández H, López-Ibor JL, Carrasco JL, Díaz-Marsá M. Schizophrenia treatment. Critical review on the drugs and mechanisms of action of antipsychotics. Actas Esp Psiquiatr. 2009;37(6):330-42. PMID [20066585]
3. Freedman R. Schizophrenia. N Engl J Med. 2003;349(18):1738-49. PMID [14585943]
4. Leucht C, Kitzmantel M, Chua L, Kane J, Leucht S. Haloperidol versus chlorpromazine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD004278. PMID [18254045]
5. Lieberman JA, Phillips M, Gu H, Stroup S, Zhang P, Kong L, et al. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naïve first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. Neuropsychopharmacology. 2003;28(5):995-1003. PMID [12700715]
6. Yatham L, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. Bipolar Disord. 2013;15(1):1-44. PMID [23237061]

7. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry. 2004;161(2 Suppl):1-56. PMID [15000267]
8. Klinger G, Stahl B, Fusar-Poli P, Merlob P. Antipsychotic drugs and breastfeeding. Pediatr Endocrinol Rev. 2013;10(3):308-17. PMID[23724438]



**CLOXAZOLAM**





**CLOZAL**  
2 mg



**EUTONIS**  
1 mg



**EUTONIS**  
2 mg



**EUTONIS**  
4 mg



**OLCADIL**  
1 mg



**OLCADIL**  
2 mg



**OLCADIL**  
4 mg

## **ANOXOLAN (LAB. NEO QUÍMICA)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 1 ou 2 mg.

## **CLOXAZOLAM (LAB. EUROFARMA)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 1, 2 ou 4 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 1 ou 2 mg.

## **CLOXAZOLAM (LAB NOVARTIS, LAB. SANDOZ)**

► Caixas com 20 comprimidos de 1, 2 ou 4 mg.

## **EUTONIS (LAB. EUROFARMA)**

► Caixas com 20 comprimidos de 1, 2 ou 4 mg.

## **OLCADIL (LAB. NOVARTIS)**

- Caixas com 20 comprimidos de 1, 2 ou 4 mg;
- caixas com 30 comprimidos de 1, 2 ou 4 mg.



## **FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR**

O cloxazolam é um BZD tetracíclico com um anel oxazólico adicional que o diferencia dos demais BZDs (tricíclicos). É duas vezes mais potente que o diazepam, embora aparentemente apresente uma ação depressora menor sobre o SNC. É lipofílico, e, por isso, sua absorção e seu início de ação são rápidos: o pico de concentração sérica é atingido em 1 hora em adultos (15 a 30 minutos em crianças). Sua meia-vida é longa: 20 a 90 horas (em média, 40 horas), podendo ser administrado em dose única. É metabolizado no fígado, e seus metabólitos também são ativos. Sua excreção é feita principalmente pela bile e pelas fezes. Apenas 18% da dose oral é excretada pela urina. Em geral, atinge-se o equilíbrio dos níveis plasmáticos em 1 a 2 semanas, período após o qual se pode avaliar se a dose deve ser aumentada ou diminuída.<sup>1,2</sup>

A eficácia do cloxazolam tem sido estabelecida no tratamento dos estados ansiosos.<sup>3</sup> Um estudo controlado, de 4 semanas de duração, com mais de 800 pacientes, comparou a eficácia do cloxazolam em relação ao bromazepam na redução dos sintomas de ansiedade. Foi observado um efeito sedativo semelhante entre ambos os fármacos, além de uma ação superior do cloxazolam nas ansiedades psicológica e somática e na redução de sintomas depressivos, além de uma atuação menor como relaxante muscular.<sup>4</sup>

As doses diárias variam de 1 a 12 mg, em média de 4 a 8 mg, podendo-se, se necessário, utilizar até 16 mg por dia. Costuma-se iniciar com 1 a 6 mg à noite, dependendo da intensidade do quadro, e aumenta-se de forma progressiva a dose quando necessário. Em geral, o uso deve ser breve, em média de 2 a 3 semanas; no máximo, 8 semanas quando a ansiedade está relacionada a estressores, sendo mais prolongado no TAG (4 a 6 meses).

Em 3 a 4 dias, em geral, estabelece-se uma tolerância aos efeitos sedativos (sonolência, apatia, fraqueza e fadiga), permanecendo os efeitos ansiolíticos. A retirada deve ser lenta após uso prolongado, para evitar síndrome de abstinência.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. O cloxazolam potencializa o efeito inibitório desse neurotransmissor, modulando a atividade dos receptores GABA A por meio de sua ligação com seu sítio específico (receptores BZDs). Essa ligação altera a conformação desses receptores, aumentando a afinidade do GABA com seus próprios receptores e a frequência da abertura dos canais de cloro, cuja entrada no neurônio é regulada por esse neurotransmissor, promovendo a hiperpolarização da célula. O resultado dessa hiperpolarização é um aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC. Acreditava-se que o sítio de ligação do receptor BZD fosse uma molécula inteiramente diferente daquela do receptor GABA A, mas hoje se considera que seja a mesma em um local diferente.

O cloxazolam apresenta um efeito anticonvulsivante maior do que o diazepam, produzindo, entretanto, menos ataxia e menos relaxamento muscular.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* cefaleia, déficit de atenção, fadiga, sedação, sonolência, tontura.

*Menos comuns:* abstinência, agitação, agressividade, alteração da função hepática, amnésia anterógrada, anorgasmia, ansiedade de rebote, ataxia, boca seca, bloqueio da ovulação, bradicardia, cólica abdominal, constipação, convulsões, déficit cognitivo, déficit de memória, dependência, depressão, desinibição, despersonalização, desrealização, diminuição do apetite, diminuição da libido, diplopia, disartria, disforia, distonia, dor nas articulações, excitação, ganho de peso, gosto metálico, hipotensão ortostática, hipotonia muscular, hipersensibilidade a estímulos, hiperacusia, hipotonia, icterícia, irritabilidade, impotência, inquietude, insônia de rebote, náusea, parestesias, perda do apetite, pesadelos, prurido, relaxamento muscular, retenção urinária, sudorese, tremores, vertigens, visão borrada, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:<sup>3,4</sup>

- ▶ no tratamento de estados de ansiedade.

Evidências incompletas de eficácia:<sup>5</sup>

- ▶ no tratamento de distúrbios do sono;
- ▶ como indutor pré-anestésico;
- ▶ adjuvante no tratamento da epilepsia refratária.



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ GAF;
- ▶ insuficiência hepática ou IR;
- ▶ drogadição;
- ▶ insuficiência respiratória ou DPOC;
- ▶ *miastenia gravis*;
- ▶ doença de Alzheimer;
- ▶ estados comatosos ou depressão importante do SNC;
- ▶ história de hipersensibilidade a derivados BZDs.



## INTOXICAÇÃO

A intoxicação aguda é rara em relação à frequência do uso, pois os BZDs têm uma



margem de segurança relativamente ampla. Os óbitos por ingestão de BZDs isoladamente são raros, sendo que os casos letais de intoxicação em geral estão associados ao uso de outros agentes, como álcool, ADTs e barbitúricos.

Os sintomas incluem sonolência, diminuição dos reflexos e confusão, podendo evoluir para coma.

## MANEJO

- ▶ Monitorar a respiração, o pulso e a PA.
- ▶ Adotar medidas de suporte gerais (hidratação parenteral e permeabilidade das vias aéreas).
- ▶ Realizar esvaziamento gástrico se a ingestão for recente.

O flumazenil pode ser útil no tratamento e no diagnóstico diferencial das intoxicações. Usa-se 0,3 mg, IV, em 15 segundos, com doses subsequentes de 0,3 mg a cada 60 segundos até o máximo de 2 mg. Caso não ocorra melhora significativa do estado de consciência e da função respiratória após doses repetidas de flumazenil, deve-se pensar em coma de etiologia não benzodiazepínica. Nesses casos, pode ser útil a solicitação de *screening* urinário para detecção de outras substâncias. Em pacientes tratados cronicamente com BZDs, o uso do flumazenil deve ser lento, pois podem surgir sintomas de abstinência.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Como não há experiências com o cloxazolam, é recomendável não utilizá-lo durante a gravidez, sobretudo no primeiro trimestre. BZDs utilizados no terceiro trimestre, especialmente próximo ao parto, podem causar depressão respiratória no recém-nascido.

## **LACTAÇÃO**

Seu uso não é recomendado durante a lactação.

## **CRIANÇAS**

Sua segurança e eficácia não foram determinadas nesse grupo de pacientes.

## **IDOSOS**

A metabolização dos BZDs é de 2 a 5 vezes mais lenta em idosos, e, por isso, em geral, os efeitos adversos são mais graves (ataxia, tontura e sedação intensa). Uma das causas mais comuns de quadros confusionais reversíveis em idosos é o uso excessivo de BZDs, mesmo em pequenas doses.

Quando há comprometimento cerebral, pode facilmente ocorrer uma excitação paradoxal com o uso de alguns BZDs. Em idosos, é recomendado o uso preferencial de BZDs 3-hidroxi (de metabolização mais rápida, como o lorazepam), mas a vantagem dessa estratégia não foi comprovada.



### **LABORATÓRIO**

Atualmente, medidas de níveis séricos de BZDs não são de uso clínico geral, embora possam estar correlacionadas à ocorrência de efeitos colaterais.



### **PRECAUÇÕES**

1. Alertar o paciente para que tenha cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, pois seus reflexos estão diminuídos.
2. Deve-se evitar o uso associado de álcool, pois ele potencializa os efeitos sedativos.
3. Alcoolistas, pessoas com TUS e com transtornos da personalidade graves costumam abusar de BZDs. Evitar prescrevê-los a tais pacientes.
4. O uso deve ser, sempre que possível, breve e intermitente, suspendendo-se o medicamento assim que houver alívio dos sintomas.
5. Após o uso crônico, retirá-lo lentamente (3 meses), para evitar síndrome de abstinência ou ansiedade de rebote.

## REFERÊNCIAS

1. Lavene D, Abriol C, Guerret M, Kiechel JR, Lallemand A, Ruliere R. Pharmacokinetics of cloxazolam in man, after single and multiple oral doses. *Therapie*. 1980;35(4):533-43. PMID[ 6110252]
2. Versiani M. Cloxazolam: revisão bibliográfica. Monografia do Laboratório Luitpold Sankyo. Barueri; 1997.
3. Piedade RAM, Sougey EB, Almeida FJB, Knijnik L, Camargo IB, Porto JA, et al. Estudo da eficácia do cloxazolam versus placebo na terapia dos estados ansiosos. *J Bras Psiquiat*. 1987;36(3):189-97.
4. Ansseau M, von Frenckell R. Controlled comparison of two anxiolytic benzodiazepines, cloxazolam and bromazepam. *Neuropsychobiology*. 1990-91;24(1):25-9. PMID [1983433]
5. Kimura N, Fujii T, Miyajima T, Kumada T, Mikuni T, Ito M. Initial and long-term effects of cloxazolam with intractable epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2010;43(6):403-6. PMID [21093730]



# CLOZAPINA



**LEPONEX**

25 mg



**LEPONEX**

100 mg



## **LEPONEX (LAB. NOVARTIS)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 25 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 100 mg.

## **LIFALCLOZAPINA (LAB. LIFAL)**

► Caixas com 500 comprimidos de 25 ou 100 mg.

## **PINAZAN (LAB. CRISTÁLIA)**

- ▶ Caixas com 30 ou 200 comprimidos de 25 mg;
- ▶ caixas com 30, 90 ou 450 comprimidos de 100 mg.

## **CLOZAPINA (LAB. CRISTÁLIA)**

- ▶ Caixas com 30, 90 ou 450 comprimidos de 100 mg;
- ▶ caixas com 30 ou 200 comprimidos de 25 mg.



## **FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR**

A clozapina é um composto heterocíclico do grupo das dibenzodiazepinas. Apresenta meia-vida de eliminação de 10 a 17 horas, e sua absorção não é afetada pela ingestão de alimentos. O pico plasmático é atingido em 1 a 3 horas, podendo levar mais de 10 dias para alcançar a estabilização de níveis séricos. Existe uma relação linear entre a dose oral de clozapina na faixa de 25 a 800 mg/dia e sua concentração plasmática. Liga-se em 92 a 95% às proteínas plasmáticas. É metabolizada no fígado, provavelmente pela isoenzima CYP1A2, e, em menor grau, pelas isoenzimas 2D6 e a 3A4, em norclozapina.

A clozapina vem sendo utilizada principalmente no tratamento da esquizofrenia refratária. Existem inúmeras evidências de sua superioridade em relação a outros APs. Seu uso é limitado apenas pelo risco de agranulocitose, um efeito colateral raro, mas grave, e que demanda realização de exames de rotina. Em 2009, a metanálise da Cochrane, incluindo 3.950 indivíduos, demonstrou superioridade da clozapina em relação aos APTs em 4 aspectos: sintomas da esquizofrenia, ocorrência de recaída, ECEs e grau de satisfação dos pacientes. A maioria dos estudos incluídos envolvia clorpromazina ou haloperidol.<sup>1</sup> Dois importantes estudos naturalísticos de efetividade publicados em 2006, Cutlass<sup>2</sup> e CATIE,<sup>3</sup> com 136 e 99 pacientes randomizados, respectivamente, mostraram superioridade da clozapina quando comparada à quetiapina, à risperidona, à olanzapina e à amisulprida em pacientes refratários.

A superioridade da clozapina em relação a outros APSGs foi confirmada por uma metanálise publicada em 2013 que comparou 15 APs no tratamento da esquizofrenia. A clozapina teve melhor desempenho em relação à eficácia, mas não foi melhor em relação a diferentes efeitos colaterais e descontinuação em comparação às outras substâncias.<sup>4</sup>

Também foi verificada a superioridade da clozapina em relação a outros APs no controle de comportamento agressivo e suicida não apenas na esquizofrenia, mas

também em outros transtornos psiquiátricos.<sup>5</sup>

Ainda que com evidências incompletas de eficácia, a clozapina é também indicada a pacientes com TB grave refratário a outros medicamentos.<sup>6</sup> A clozapina tem sido usada para tratar a agitação e sintomas psicóticos em pacientes com transtornos neurocognitivos maiores, especialmente quando decorrentes da DP, em razão de não piorar os distúrbios de movimento.<sup>7</sup> A clozapina é também indicada no manejo da discinesia tardia provocada por outros APs.<sup>8</sup> Pacientes com tumores produtores de prolactina e que necessitam de APs devem ser medicados com clozapina, uma vez que ela não provoca hiperprolactinemia. Em razão de raramente provocar ECEs, é uma opção para pacientes que apresentam tais efeitos com outros APs.

A dose inicial é de 1/2 ou 1 cp de 25 mg no primeiro dia. Adicionar 25 mg/dia a cada 2 dias, em média, até atingir a dose terapêutica (de 200 a 500 mg, em média 300 mg/dia), fracionada em 2 a 3 administrações diárias, para minimizar a sedação e a hipotensão. Pode-se dividi-la desigualmente, administrando a maior parte à noite; doses inferiores a 400 mg/dia podem ser oferecidas em única tomada.

A dose máxima recomendada é de 900 mg/dia. Doses superiores a 450 mg/dia envolvem risco aumentado de reações adversas, particularmente de convulsões, cuja ocorrência é dose-dependente e aumenta 0,7% a cada 100 mg. Poucos pacientes necessitam de doses superiores a 650 mg/dia. Na presença de convulsões, deve-se administrar concomitantemente um anticonvulsivante (de preferência AVP), que pode ser usado de modo profilático quando empregadas doses superiores a 550 mg/dia.

Embora muitas pessoas respondam bem à clozapina logo nas primeiras semanas, vários estudos indicam que, em alguns indivíduos, o controle máximo dos sintomas é obtido somente após 3 meses, no mínimo, e, às vezes, após 2 anos de tratamento (em 15 a 30% dos pacientes). Em geral, recomenda-se uma tentativa de pelo menos 6 a 9 meses de uso.

Se for preciso cessar o tratamento, mas sem indicação de interrupção imediata da medicação (como no caso de miocardiopatia induzida por clozapina), a dose deve ser reduzida gradualmente, pois a retirada abrupta está associada a rebote colinérgico e reagudização precoce do quadro psicótico.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A clozapina é um APA devido ao seu perfil clínico e neuroquímico. Embora tenha atividade antipsicótica, não produz ECEs significativos em humanos (o que é um efeito direto do bloqueio  $D_2$  no sistema nigroestriatal). Tem baixa afinidade pelos receptores  $D_2$  (ocupa-os somente entre 40 e 50%), o que resulta em um aumento na razão do bloqueio  $D_1/D_2$ . Bloqueia também outros receptores (como  $D_1$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ , colinérgicos e serotoninérgicos, em especial  $5-HT_{2A}$  e  $5-HT_{2C}$ ), demonstrando um perfil de ação diferente dos demais APs (que bloqueiam principalmente receptores  $D_2$ ).

Níveis elevados de  $D_4$  foram encontrados no córtex frontal, na região mesencefálica, na amígdala e no bulbo, em contraposição a níveis muito baixos detectados nos gânglios da base (onde supostamente se originam ECEs), explicando, desse modo, a aparente não ocorrência de discinesia tardia, rigidez muscular e acinesia durante o tratamento com clozapina. A clozapina tem atividade anticolinérgica e antiadrenérgica.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* constipação intestinal, ganho de peso, hipotensão, sialorreia, sonolência, tontura, taquicardia.

*Menos comuns:* acatisia, acinesia, agitação, agranulocitose, alteração da função ejaculatória, angina, ansiedade, anemia, anorexia, arritmias, ataxia, bradicardia, crises convulsivas (dose-dependente), confusão, cefaleia, colestase, depressão, dor abdominal, diarreia, dispneia, perturbações na fala (por mioclono da laringe), disfagia, eosinofilia, discinesia tardia, fraqueza, febre, glaucoma, hipocinesia, hipertensão, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperglicemia, hipotensão, hepatotoxicidade, hiponatremia, incontinência e retenção urinárias, inquietação, impotência sexual, letargia, leucopenia, leucocitose, mioclono, miocardite, nefrite intersticial, pesadelos,

pancreatite, polidipsia, polisserosites, parkinsonismo, *rash* cutâneo, rabdomiólise, rigidez, síncope, SNM, sintomas obsessivo-compulsivos, sudorese, tremor, trombocitopenia, visão borrada, xerostomia.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ esquizofrenia refratária (após o uso de 2 outros APs e em doses apropriadas por pelo menos 6 semanas);
- ▶ RS persistente em pacientes com esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo;
- ▶ discinesia tardia.

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ TB: em quadros maníacos agudos graves, como monoterapia, ou como adjuvante aos estabilizadores do humor no tratamento de manutenção de casos refratários;
- ▶ transtorno esquizoafetivo (quadros maníacos);
- ▶ agitação, em pacientes com quadros demenciais ou retardo mental;
- ▶ DP (no tratamento da psicose e da discinesia);
- ▶ comportamento agressivo, em pacientes com esquizofrenia, transtorno afetivo bipolar, transtorno da personalidade grave ou transtorno da conduta.



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Leucócitos  $< 3.500/\text{mm}^3$  e/ou neutrófilos  $< 2.000/\text{mm}^3$ ;
- ▶ epilepsia não controlada;
- ▶ doenças mieloproliferativas ou uso de agentes mielossupressores;
- ▶ história de agranulocitose (neutrófilos  $< 500/\text{mm}^3$ ) e miocardite associada ao uso de clozapina;
- ▶ depressão do SNC ou estados comatosos de qualquer natureza;

- ▶ íleo paralítico;
- ▶ intervalo QTc > 500 ms;
- ▶ doenças hepáticas ou cardíacas graves;
- ▶ hipersensibilidade ao medicamento.



O quadro clínico é de alteração da consciência, *delirium*, taquicardia, hipotensão, depressão respiratória, hipersalivação e convulsões. Doses acima de 2.500 mg são letais; há, porém, casos de recuperação em pacientes que ingeriram mais de 4 g.



## **MANEJO**

- ▶ Manter as vias aéreas permeáveis.
- ▶ Iniciar ventilação/oxigenação.
- ▶ Preferir carvão ativado com sorbitol a êmese ou lavagem gástrica.
- ▶ Fazer monitoramento cardíaco.
- ▶ Evitar o uso de adrenalina se ocorrer hipotensão.
- ▶ Descartar o uso de outros agentes depressores do SNC.



## **SITUAÇÕES ESPECIAIS**

## **GRAVIDEZ**

Não há evidência de teratogênese em animais, entretanto, não existem estudos em gestantes que garantam a segurança do fármaco. Usar na gravidez só se os benefícios superarem os riscos. Categoria B da FDA.

## **LACTAÇÃO**

É excretada pelo leite materno, não sendo recomendado seu uso durante o período de lactação.

## **CRIANÇAS**

Já existe evidência de eficácia e segurança da clozapina em pacientes nessa faixa etária com esquizofrenia, sendo superior a outros APs em casos refratários. Atentar para risco aumentado de neutropenia em comparação à população adulta.

## IDOSOS

Pode ser útil em idosos com sintomas psicóticos; entretanto, a experiência é limitada. A dose inicial deve ser de 25 mg/dia, aumentada conforme tolerância e necessidade. Não sendo recomendável o uso de doses superiores a 450 mg/dia.



## LABORATÓRIO

Especialmente nos primeiros 6 meses, o uso da clozapina está associado a risco de leucopenia (3%) e agranulocitose (1%), que eventualmente podem ser fatais. Recomenda-se realização de hemograma semanal nos primeiros 6 meses, quinzenal nos 6 meses seguintes e então mensal enquanto estiver em uso e até 1 mês depois da suspensão. Em caso de queda da contagem de leucócitos ( $< 3.000/\text{mm}^3$ ) ou de neutrófilos ( $< 1.000/\text{mm}^3$ ), deve-se interromper o uso e realizar hemogramas diários até que sejam reestabelecidos leucócitos  $> 3.000/\text{mm}^3$  e neutrófilos  $> 1.000/\text{mm}^3$ . Depois disso, prosseguir 2 vezes por semana até que os leucócitos estejam  $> 3.500/\text{mm}^3$  e os neutrófilos  $> 2.000/\text{mm}^3$ . Quadros mais graves (leucócitos  $< 2.000/\text{mm}^3$  ou neutrófilos  $< 1.000/\text{mm}^3$ ) necessitam de monitoramento adicional quanto ao risco de infecções.



## PRECAUÇÕES

1. Realizar controle hematológico periódico em função do risco de leucopenia e agranulocitose (ver seção LABORATÓRIO).
2. Em caso de ocorrência de alterações hematológicas, a questão da reintrodução da medicação, uma vez normalizadas as contagens, é controversa: alguns *guidelines* recomendam nunca mais reintroduzi-la em casos nos quais os leucócitos atingiram valores inferiores a  $2.000/\text{mm}^3$  e os neutrófilos valores inferiores a  $1.000/\text{mm}^3$ . Já outros recomendam nunca mais usar a clozapina, exceto em casos de agranulocitose (neutrófilos  $< 500$ ). Pode-se usar carbonato de lítio 2 semanas

antes da reintrodução da clozapina na tentativa de provocar leucocitose de modo a proteger de nova leucopenia.

3. Qualquer sinal de infecção, como fraqueza, febre, cefaleia, dor de garganta e ulcerações na mucosa oral, deve ser notificado ao médico.
4. A função hepática deve ser periodicamente monitorada, pois a clozapina pode causar hepatotoxicidade, em geral leve e transitória.
5. A ocorrência de febre, taquicardia, dispneia, dor no peito, fadiga e alteração de ECG gera a suspeita de miocardite. Nesse caso, o medicamento deve ser imediatamente suspenso, e o paciente, submetido a avaliação clínico-laboratorial. Se confirmado o diagnóstico, o medicamento não deve ser reintroduzido. Há relato de cardiotoxicidade subclínica em pelo menos 1/3 dos pacientes em uso crônico de clozapina.
6. Alertar para o risco de convulsões, aconselhando os pacientes a não dirigir com doses superiores a 600 mg.
7. A clozapina deve ser usada com cuidado em pacientes com história de convulsões ou consumo de substâncias que diminuam o limiar convulsivo.
8. Atentar para ganho de peso e risco de desenvolvimento de síndrome metabólica, especialmente em indivíduos predispostos.

## REFERÊNCIAS

1. Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD000059. PMID [19160174]
2. Lewis SW, Barnes TRE, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine *versus* other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2006;32(4):715–23. PMID [16540702]
3. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of clozapine *versus* olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry.* 2006;163(4):600–10. PMID [16585434]
4. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013;382(9896):951–62. PMID [23810019]
5. Frogley C, Taylor D, Dickens G, Picchioni M. A systematic review of the evidence

of clozapine's anti-aggressive effects. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;15(9):1351–71. PMID [22339930]

6. Nielsen J, Kane JM, Correll CU. Real-world effectiveness of clozapine in patients with bipolar disorder: results from a 2-year mirror-image study. *Bipolar Disord*. 2012;14(8):863–9. PMID [23107278]

7. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K, et al. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66(7):996–1002. PMID [16606910]

8. Spivak B, Mester R, Abesgaus J, Wittenberg N, Adlersberg S, Gonen N, et al. Clozapine treatment for neuroleptic-induced tardive dyskinesia, parkinsonism, and chronic akathisia in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(7):318–22. PMID [9269253]



# DAPOXETINA

## PRILIGY (LAB. JANSSEN-CILAG)

► Caixas com 3 ou 6 comprimidos revestidos de 30 ou 60 mg.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A dapoxetina é um ISRS de curta ação que foi desenvolvido para o tratamento da EP. O pico plasmático ocorre cerca de 1 hora depois de sua ingestão, e sua meia-vida é de aproximadamente 1,4 hora.<sup>1</sup> Esse perfil farmacológico permite seu uso conforme a necessidade. Isoformas do citocromo P450 e flavina monooxigenase 1 são responsáveis pelo seu metabolismo. O óxido-N-dapoxetina é o principal metabólito, mas apresenta pouca atividade. O fármaco não apresenta modificação na farmacocinética quando administrado com alimentos, bem como depois de várias doses.<sup>2</sup>

Ensaio clínico evidenciaram prolongamento da latência ejaculatória intravaginal (tempo desde a penetração até a ejaculação intravaginal) com 30 e 60 mg, desde a primeira dose.<sup>3-8</sup> Recomenda-se o uso de doses de 30 a 60 mg, 1 a 3 horas antes da relação sexual, 1 vez ao dia. Iniciar com 30 mg e, se o efeito for insuficiente, aumentar para 60 mg (dose máxima).<sup>7,8</sup> Em geral, a dapoxetina foi bem tolerada e segura, com efeitos adversos leves a moderados.<sup>3-7</sup> Pode ser usada em associação com inibidores da PDE5.





## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O mecanismo de ação da dapoxetina está relacionado à inibição da recaptação da serotonina e à potencialização da atividade serotoninérgica neuronal,<sup>1</sup> ativando receptores que aumentam a latência ejaculatória (5-HT<sub>2C</sub> ou 5-HT<sub>1B</sub>).



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* náusea, cefaleia, diarreia, tontura, sonolência, vômito, vertigem.<sup>3</sup>

*Menos comuns:* agitação, anormalidades visuais, ansiedade, boca seca, bradicardia, congestão nasal, DE, diminuição da libido, dor abdominal, dor nas costas, fadiga, flatulência, hiperidrose, hipertensão, hipotensão, humor eufórico, insônia, irritabilidade, palpitações, pesadelos, síncope, sudorese, sonhos vívidos, taquicardia, zumbido.<sup>3-9</sup>



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- tratamento da EP em homens acima de 18 anos.<sup>3-8</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes;
- ▶ cardiopatias graves;
- ▶ comprometimento hepático moderado a grave;
- ▶ comprometimento renal grave;
- ▶ uso concomitante de IMAOs;
- ▶ uso concomitante com inibidores potentes do citocromo CYP3A4 (p. ex., cetoconazol, ritonavir).



## INTOXICAÇÃO

Não foram verificados efeitos tóxicos com uma dose diária de até 240 mg/dia.<sup>6</sup>

Devem ser adotadas medidas-padrão de suporte conforme necessário.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

A dapoxetina não deve ser utilizada por mulheres.<sup>4,9</sup>

## **CRIANÇAS**

Não existem estudos em pacientes com idade inferior a 18 anos.

## IDOSOS

A dapoxetina parece ser segura nessa população, desde que levadas em conta as contraindicações. No entanto, a incidência de efeitos colaterais foi maior para essa faixa etária em um estudo que incluiu pacientes com mais de 65 anos.<sup>7</sup> Outro estudo ( $n = 36$ ), comparando pacientes jovens (18 a 43 anos) e idosos (acima de 65 anos), não mostrou diferença farmacocinética e de efeitos colaterais.<sup>2</sup>



## PRECAUÇÕES

1. O paciente deve ser orientado quanto à possibilidade de apresentar hipotensão ortostática e síncope, que normalmente são acompanhadas de sintomas prodrômicos.
2. A dapoxetina pode influenciar de forma leve a moderada a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os pacientes devem ser alertados a evitar essas situações.
3. Orientar o paciente a não utilizar bebidas alcoólicas em associação com dapoxetina.
4. Deve-se ter cautela ao prescrever para pacientes com IR leve ou moderada.

## REFERÊNCIAS

1. Modi NB, Dresser MJ, Simon M, Lin D, Desai D. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of dapoxetine hydrochloride, a novel agent for the treatment of premature ejaculation. J Clin Pharmacol. 2006;46(3):301-9. PMID [16490806]
2. Dresser MJ, Kang D, Staehr P, Gidwani S, Guo C, Mulhall JP, et al. Pharmacokinetics of dapoxetine, a new treatment for premature ejaculation: Impact of age and effects of a high-fat meal. J Clin Pharmacol. 2006 ;46(9):1023-9. PMID [16920817]
3. Buvat J, Giuliano F, Tesfaye F, Rothman M, Rivas D. Efficacy and safety of dapoxetine for premature ejaculation (PE): results from a placebo-controlled, double-blind, randomized, parallel-group study in 22 countries. Urology. 2007;70(3):15. PMID [19195772]
4. Kaufman JM, Rosen RC, Mudumbi RV, Tesfaye F, Hashmonay R, Rivas D.

Treatment benefit of dapoxetine for premature ejaculation: results from a placebo-controlled phase III trial. BJU Int. 2009;103(5):651-8. PMID [19021601]

5. Pryor JL, Althof SE, Steidle C, Rosen RC, Hellstrom WJ, Shabsgh R, et al. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised-controlled trials. Lancet. 2006;368(9539):929-37. PMID [16962882]

6. McCarty EJ, Dinsmore WW. Dapoxetine: an evidence-based review of its effectiveness in treatment of premature ejaculation. Core Evid. 2012;7:1–14. PMID [22315582]

7. Mirone V, Arcaniolo D, Rivas D, Bull S, Aquilina JW, Verze P, et al. Results from a prospective observational study of men with premature ejaculation treated with dapoxetine or alternative care: the PAUSE study. Eur Urol. 2014;65(4):733-9. PMID: [23993257]

8. McMahon CG, Giuliano F, Dean J, Hellstrom WJ, Bull S, Tesfaye F, et al. Efficacy and safety of dapoxetine in men with premature ejaculation and concomitant erectile dysfunction treated with a phosphodiesterase type 5 inhibitor: randomized, placebo-controlled, phase III study. J Sex Med. 2013;10(9):2312-25. PMID: 23845016

9. Priligy [Internet]. Dapoxetine hydrochloride. . 2013 [capturado em 15 dez 2014].Disponível em: <http://www.medsafe.govt.nz>



# D-CICLOSERINA

## SEROMYCIN (LAB. LILLY)

► Caixas com 30 cápsulas de 250 mg.

Obs.: Disponível mediante importação. Algumas empresas que podem disponibilizar a compra: Trade Farma: (11) 5539-6677 ou site: [www.tradefarma.com.br](http://www.tradefarma.com.br). Medic Supply: (11) 5085-5856.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A D-cicloserina é um antibiótico de amplo espectro utilizado principalmente no tratamento da tuberculose. Seu uso como psicofármaco originou-se nas observações de melhora dos sintomas vegetativos da depressão em pacientes que estavam em tratamento para tuberculose. Após administração oral, a D-cicloserina é rapidamente absorvida no TGI, e o pico de concentração sérica ocorre após 4 a 8 horas. As concentrações no LCS equivalem às plasmáticas. Aproximadamente 65% de uma única dose de D-cicloserina é eliminada na urina no intervalo de até 72 horas após a ingestão. Os 35% restantes são aparentemente metabolizados para substâncias desconhecidas.<sup>1,2</sup>

A D-cicloserina tem-se mostrado útil como um potencializador da terapia comportamental dos transtornos de ansiedade. Os primeiros estudos controlados foram feitos no tratamento das fobias específicas. Um estudo evidenciou a efetividade da D-cicloserina na dose de 50 mg/dia, comparada ao placebo, como coadjuvante da TCC na TAS.<sup>3</sup> Em estudos similares foi encontrada eficácia significativa coadjuvante à TCC no TP e no TOC, respectivamente.<sup>4,5</sup> Os pacientes em uso da D-cicloserina apresentam, na maioria das vezes, uma resposta à terapia comportamental significativamente maior em relação ao placebo nas primeiras semanas de tratamento, efeito que não se manteve no

término dos ensaios clínicos.<sup>6</sup>

As doses utilizadas variam de 50 a 500 mg/dia, e parece não haver diferença na intensidade da resposta. Deve ser administrada imediatamente antes ou após as sessões de terapia comportamental.

Embora estudos iniciais tenham apresentado resultados animadores para o uso da D-cicloserina na esquizofrenia e na doença de Alzheimer, ainda não há evidências suficientes para comprovar sua eficácia sobre essas doenças.<sup>7,8</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

As evidências sugerem que a extinção dos medos seja mediada pelo receptor NMDA na amígdala basolateral. Esse receptor pode ser estimulado indiretamente e de maneira segura no seu sítio de alta afinidade, o da glicina. A D-cicloserina é um agonista parcial do sítio da glicina e modula indiretamente a atividade glutamatérgica em sinapses “silenciosas”. Dependendo da quantidade de glicina disponível, a D-cicloserina pode aumentar ou diminuir a atividade glutamatérgica. Se a quantidade de glicina for baixa, a D-cicloserina melhora a eficácia da terapia comportamental ao aumentar a atividade do receptor NMDA, estimulando a neuroplasticidade. Entretanto, se a quantidade de glicina for alta, ao reduzir a atividade desse mesmo receptor, ela interfere na consolidação da memória dos medos. Ambos os processos são tidos como facilitadores da extinção dos medos.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* cefaleia, inquietação, irritabilidade, sonolência e tremores.

*Menos comuns:* agressividade, aumento de transaminases, coma, confusão, convulsões, desorientação, disartria, distúrbios visuais, espasmo muscular, hiper-reflexia, paresia,



parestesia, psicose, tendências suicidas, vertigem.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ como potencializador na terapia comportamental de:
  - fobia específica;
  - TOC;
  - TAS;
  - TP.

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ TEPT;
- ▶ transtorno relacionado ao uso de substâncias;
- ▶ TEA;
- ▶ TDM;
- ▶ esquizofrenia;
- ▶ doença de Alzheimer.



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTAS**

- ▶ Hipersensibilidade à d-cicloserina;
- ▶ epilepsia;
- ▶ IR grave.

## RELATIVAS

- ▶ Depressão, ansiedade intensa ou psicose;
- ▶ uso de bebidas alcoólicas.



## INTOXICAÇÃO

Doses diárias superiores a 500 mg podem afetar o SNC, provocando cefaleia, inquietação, irritabilidade, sonolência e tremores. A dose média letal em ratos é de 5.290 mg/kg.<sup>1</sup> A administração deve ser descontinuada, ou a dosagem reduzida, se o paciente apresentar dermatite alérgica ou sintomas de toxicidade no SNC.

Em caso de *overdose*, deve ser instituído manejo de suporte para os sinais vitais. Recomenda-se primeiramente o uso de carvão ativado. A hemodiálise deve ser utilizada com intoxicações potencialmente letais que não respondam à intervenção menos invasiva.

A toxicidade é diretamente relacionada a níveis séricos excessivos (acima de 30 µg/mL). Em adultos, muitos dos efeitos neurotóxicos da D-cicloserina podem ser tratados e prevenidos com a administração de 200 a 300 mg diários de piridoxina.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Um estudo com ratos não evidenciou efeito teratogênico. Não há estudos com humanos.  
Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Não é recomendado o uso devido à possibilidade de reações adversas graves nos lactentes.

## **CRIANÇAS**

A D-cicloserina parece ser útil no tratamento do retraimento social dos pacientes com TEA, embora seja ainda necessária uma maior fundamentação.<sup>9</sup> Um estudo pediátrico utilizando a associação de D-cicloserina com TCC em 17 crianças com TOC resistente evidenciou, assim como no tratamento de adultos, uma resposta mais rápida comparada ao placebo.<sup>10</sup>

## **IDOSOS**

Não há orientação específica quanto ao uso em idosos, mas é recomendado maior cuidado na avaliação do surgimento de efeitos colaterais.



## **LABORATÓRIO**

Os pacientes devem ser monitorados por meio de hemograma, teste de função renal, provas de função hepática e níveis séricos.



## **PRECAUÇÕES**

1. Orientar os pacientes a não consumir bebidas alcoólicas.
2. Reduzir a dose se o paciente apresentar IR.
3. Doses altas ou uso concomitante de álcool aumentam o risco de convulsões.
4. A D-cicloserina é contraindicada em indivíduos com história de epilepsia e deve ser usada com cautela em pacientes com história de depressão.

## **REFERÊNCIAS**

1. DailyMed[Internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; c2014 [capturado em 15 dez 2014]. Disponível em: <http://dailymed.nlm.nih.gov>
2. Brunton L, Blumenthal D, Buxton I, Parker K. Goodman & Gilman's: manual of pharmacology and therapeutics. New York: McGrawHill; 2008. p. 790-1.
3. Hofmann SG, Smits JA, Rosenfield D, Simon N, Otto MW, Meuret AE, et al. D-Cycloserine as an augmentation strategy with cognitive-behavioral therapy for social anxiety disorder. Am J Psychiatry. 2013;170(7):751-8. PMID [23599046]
4. Siegmund A, Golfels F, Finck C, Halisch A, R  th D, Plag J, et al. D-cycloserine does

not improve but might slightly speed up the outcome of in-vivo exposure therapy in patients with severe agoraphobia and panic disorder in a randomized double blind clinical trial. *J Psychiatr Res.* 2011;45(8):1042-7. PMID [21377691]

5. Wilhelm S, Buhlmann U, Tolin DF, Meunier SA, Pearlson GD, Reese HE, et al. Augmentation of behavior therapy with D-cycloserine for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 2008;165(3):335-41. PMID [18245177]

6. Hofmann SG, Wu JQ, Boettcher H. D-Cycloserine as an augmentation strategy for cognitive behavioral therapy of anxiety disorders. *Biol Mood Anxiety Disord.* 2013;3(1):11. PMID [23768232]

7. Hashimoto K, Malchow B, Falkai P, Schmitt A. Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2013;263(5):367-77. PMID [23455590]

8. Huang YJ, Lin CH, Lane HY, Tsai GE. NMDA Neurotransmission Dysfunction in Behavioral and Psychological Symptoms of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol.* 2012;10(3):272-85. PMID [23450042]

9. Doyle CA, McDougle CJ. Pharmacologic treatments for the behavioral symptoms associated with autism spectrum disorders across the lifespan. *Dialogues Clin Neurosci.* 2012;14(3):263-79. Review. PMID [23226952]

10. Farrell LJ, Waters AM, Boschen MJ, Hattingh L, McConnell H, Milliner EL, et al. Difficult-to-treat pediatric obsessive-compulsive disorder: feasibility and preliminary results of a randomized pilot trial of D-cycloserine-augmented behavior therapy. *Depress Anxiety.* 2013;30(8):723-31. PMID [23722990]





# DESIPRAMINA

Obs.: Não comercializada no Brasil.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A desipramina é uma amina secundária do grupo dos ADTs. É bem absorvida oralmente, com alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas. É metabolizada em nível hepático por hidroxilação, e seu principal metabólito é a 2-hidroxydesipramina, que pode estar envolvida em sua cardiotoxicidade. Setenta por cento da desipramina é excretada pelo rim. A meia-vida varia de 10 a 30 horas.<sup>1,2</sup>

A eficácia da desipramina tem sido estabelecida no tratamento do TDM<sup>1-4</sup> e de quadros dolorosos.<sup>5</sup> Outros estudos sugerem sua eficácia no tratamento do TDAH em crianças<sup>6</sup> e adultos,<sup>7</sup> na depressão bipolar e na distímia. Um estudo também verificou a eficácia da desipramina no tratamento de crianças com tiques crônicos associados ao TDAH, reduzindo tanto os sintomas do TDAH como os tiques.<sup>8</sup>

O tratamento para depressão com desipramina deve ser iniciado com 25 mg, e aumentados de forma gradual (em idosos, de 25 a 50 mg em 2 dias ou mais espaçadamente) até ser atingida a dose terapêutica, que varia geralmente entre 100 e 200 mg, podendo chegar a 300 mg/dia. Pacientes tratados para quadros dolorosos crônicos podem necessitar de doses mais baixas (50 a 150 mg/dia). O ajuste posológico deve ser determinado pela resposta terapêutica, a qual pode ocorrer em até 8 semanas, e pelo aparecimento de qualquer evidência de intolerância aos efeitos adversos. São recomendadas doses baixas (25 a 100 mg/dia) para idosos e adolescentes.

A retirada deve ser gradual, podendo ser estabelecida após 6 a 12 meses da remissão

completa dos sintomas, em um primeiro episódio depressivo, ou após 2 a 5 anos, em episódios recorrentes.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A desipramina é um potente IRN, quase não apresentando ação sobre a serotonina (fraca afinidade por 5-HT<sub>2</sub>) e a dopamina. Também apresenta afinidade fraca por receptores ACh,  $\alpha_1$  e H<sub>1</sub>. Tem baixa cardiotoxicidade, menor do que a da imipramina (deve-se ter cuidado quando usada em crianças, devido ao risco aumentado de morte súbita nessa população). Tem poucos efeitos anticolinérgicos e anti-histamínicos. Entretanto, pode causar quedas consideráveis na PA.<sup>1,2</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* boca seca, cefaleia, constipação intestinal, hipotensão postural, sedação, visão borrada.

*Menos comuns:* acatisia, agitação, ansiedade, alteração na condução cardíaca, alteração no ECG, anorgasmia, ataxia, aumento do apetite, ciclagem rápida, convulsão, delírios paranoides, *delirium*, diminuição da libido, disartria, ER, fadiga, fraqueza, ganho de peso, hepatite (por hipersensibilidade), icterícia, inquietude, insônia, irritabilidade, leucopenia, mioclono, náusea, parestesias, pesadelos, prurido, *rash* cutâneo, retenção urinária, ECEs, sono agitado, sudorese, taquicardia, tonturas, tremores finos, virada maníaca.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ TDM;<sup>1-4</sup>
- ▶ síndromes dolorosas.<sup>5</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ TDAH em crianças, adolescentes<sup>6</sup> e adultos;<sup>7</sup>
- ▶ crianças com tiques crônicos associados ao TDAH;<sup>8</sup>
- ▶ depressão bipolar;
- ▶ distímia.



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTAS**

- ▶ IAM recente (3 a 4 semanas);
- ▶ GAF;
- ▶ bloqueio de ramo;
- ▶ prostatismo;
- ▶ íleo paralítico;
- ▶ hipersensibilidade ao medicamento.

## RELATIVAS

- ▶ Uso associado de IMAOs;
- ▶ outras alterações na condução cardíaca;
- ▶ ICC;
- ▶ história de convulsões;
- ▶ uso concomitante de hormônio da tireoide ou doença da tireoide (risco de arritmias);
- ▶ gravidez/lactação/crianças.



## INTOXICAÇÃO

Doses maiores que 1 g são em geral tóxicas, e maiores que 2 g, potencialmente letais. A toxicidade sobre o sistema cardiocirculatório é o efeito adverso mais temido na intoxicação por ADTs.

## **INTOXICAÇÃO AGUDA**

Breve fase de excitação, alucinações, hipersensibilidade a sons e inquietude, seguida de sonolência, confusão, torpor, ataxia, nistagmo, disartria, midríase, *delirium*, contraturas musculares, íleo paralítico, convulsões tônico-clônicas, podendo evoluir rapidamente para coma não reativo, muitas vezes com depressão respiratória, hipoxia, hiporreflexia, hipotermia, hipotensão e arritmias (taquicardia ventricular, FA, bloqueios e extrassístoles).

## MANEJO

Dependendo da gravidade do quadro de intoxicação, o paciente deve ser internado em serviço de emergência, com realização de ECG, dosagem do nível sérico de ADTs, além de medidas de suporte. Um intervalo QRS maior do que 10 segundos no ECG pode ser a principal indicação de *overdose*. Deve ser evitado o uso de APs (pode haver piora do estado confusional). Em caso de ingestão recente, pode ser feita lavagem gástrica, seguida pelo uso de carvão ativado. A indução de vômito é contraindicada. As primeiras 6 horas são as mais críticas; se não ocorrerem alterações de consciência e do ECG, hipotensão ou convulsões, o paciente pode ser transferido para uma unidade psiquiátrica.<sup>9</sup>



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Não está bem determinado se o uso da desipramina é seguro na gravidez. Todavia, relatos de caso e metanálises que avaliaram o uso de ADTs na gestação não demonstraram aumento na taxa de malformações congênitas. Assim como ocorre com outros ADTs, podem ocorrer sintomas de descontinuação, como dificuldades respiratórias e/ou alimentares, convulsões, instabilidade da temperatura, hipoglicemia, tremores, alteração de tônus muscular, agitação e choro constante em recém-nascidos de gestantes que utilizaram desipramina no fim da gravidez. De qualquer forma, a desipramina, em função de seus menores efeitos anticolinérgicos e hipotensores, tem sido considerada um dos ADTs de escolha na gestação. Categoria C da FDA.



## **LACTAÇÃO**

Apesar de os ADTs serem excretados no leite em quantidades muito pequenas, seus efeitos sobre o sistema neuronal do recém-nascido não são plenamente conhecidos. Deve-se avaliar a relação risco-benefício para decidir a utilização da desipramina durante a lactação.

## **CRIANÇAS**

O uso da desipramina em crianças é controverso, pois há relatos de morte súbita com tal agente. Os ADTs têm sido utilizados na infância para TDM (uso controverso), controle da enurese noturna e TDAH associado ou não a tiques. Contudo, existem ainda algumas precauções que devem ser tomadas nessa faixa etária. As crianças são especialmente vulneráveis aos efeitos cardiotóxicos desse fármaco.<sup>10</sup>

Por essas razões, é recomendável realizar monitoramento cardíaco em crianças (até 16 anos), principalmente se houver história familiar de cardiopatias e/ou morte súbita. Recomenda-se fazer um ECG basal antes do início do tratamento, bem como medidas de rotina de PA e dos batimentos cardíacos, respeitando os seguintes limites: aumento máximo de 20 bpm e PA de 130/80 mmHg.

As doses iniciais são de 10 ou 25 mg (em torno de 1 mg/kg) de acordo com o peso da criança, aumentando-se em 20 a 30% a dose a cada 4 ou 5 dias até se atingir a dose diária de 3 mg/kg, quando se recomenda fazer um novo ECG, bem como dosagens séricas, pois parece haver correlação entre a presença de níveis acima de 250 ng/mL e a ocorrência de complicações cardíacas, como prolongamento do tempo de condução e aumento na PAD.

## **IDOSOS**

Tendo em vista que essa faixa etária é mais sensível aos efeitos adversos dos ADTs, recomenda-se um aumento de doses mais gradual e uso de doses menores. Caso seja indispensável o uso de um ADT, a nortriptilina é a melhor escolha.



## **LABORATÓRIO**

Recomendam-se níveis séricos maiores que 125 ng/mL. Níveis séricos abaixo de 50 ng/mL geralmente são subterapêuticos e podem indicar não adesão do paciente ao tratamento e problemas de absorção e/ou metabolismo rápido. Níveis acima de 500 ng/mL geralmente são tóxicos e podem indicar um paciente com metabolização lenta.



## **PRECAUÇÕES**

1. Usar com cautela em pacientes cardíacos e com hipertrofia prostática, glaucoma e propensão a constipação intestinal.
2. Evitar a exposição demasiada ao sol. Podem ocorrer reações de fotossensibilidade.
3. Fazer ECG sempre que houver necessidade de usar altas doses em idosos, pessoas com suspeita de doença cardíaca e crianças, pois foram relatados casos de morte súbita.
4. A desipramina pode promover o agravamento dos sintomas psicóticos em pessoas com esquizofrenia. Nesse caso, reduzir sua dose e acrescentar ou aumentar a dose de AP.
5. Não há consenso se os antidepressivos devem ser retirados antes do uso de ECT. Entretanto, há preferência por sua retirada prévia, para reduzir eventuais riscos e permitir melhor observação dos efeitos das duas abordagens.

6. Em idosos, a desipramina pode causar hipotensão grave.
7. A desipramina pode causar reação hepática grave devido à hipersensibilidade. Aumentos das enzimas hepáticas de até 3 vezes em relação aos valores basais podem ser realizados sem consequências adicionais. No caso de hepatite por hipersensibilidade, o fármaco deve ser retirado e não deve mais ser reintroduzido.
8. Em crianças, adolescentes e adultos jovens, deve-se monitorar cuidadosamente o risco de comportamento suicida, sobretudo no início do tratamento.

## REFERÊNCIAS

1. Sallee FR, Pollock BG. Clinical pharmacokinetics of imipramine and desipramine. *Clin Pharmacokinet*. 1990;18(5):346-64. PMID [2185905]
2. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol*. 2007;151(6):737-48. PMID [17471183]
3. Nelson JC. Use of desipramine in depressed inpatients. *J Clin Psychiatry*. 1984;45:10-6. PMID [6384205]
4. Rosenbaum JF. Treatment of outpatients with desipramine. *J Clin Psychiatry*. 1984;45(10 Pt 2):17-22. PMID [6384206]
5. Dharmshaktu P, Taval V, Kalra BS. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(1):6-17. PMID [21415285]
6. Biederman J, Baldessarini RJ, Wright V, Knee D, Harmatz JS. A double-blind placebo controlled study of desipramine in the treatment of ADD: I. Efficacy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1989;28(5):777-84. PMID [2676967]
7. Wilens TE, Biederman J, Prince J, Spencer TJ, Faraone SV, Warburton R, et al. Six week, double-blind, placebo-controlled study of desipramine for adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 1996;153(9):1147-53. PMID [8780417]
8. Spencer T, Biederman J, Coffey B, Geller D, Crawford M, Bearman SK, et al. A double-blind comparison of desipramine and placebo in children and adolescents with chronic tic disorder and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(7):649-56. PMID [12090818]
9. Woolf AD, Erdman AR. Tricyclic antidepressant poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2007;45(3):203-33. PMID [17453872]
10. Mezzacappa E, Steingard R, Kindlon D, Saul JP, Earls F. Tricyclic antidepressants

and cardiac autonomic control in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1998;37(1):52-9. PMID [9444900]



# DESVENLAFAXINA



**PRISTIQ**

50 mg



**PRISTIQ**

100 mg

## PRISTIQ (LAB. WIETH)

- Caixas com 7, 14 ou 28 comprimidos de 50 mg de liberação controlada;
- caixas com 14 ou 28 comprimidos de 100 mg de liberação controlada.



A desvenlafaxina é a formulação oral do O-desmetilvenlafaxina, o principal metabólito ativo da venlafaxina.<sup>1</sup> Apresenta biodisponibilidade oral absoluta de aproximadamente 80%. Concentrações plasmáticas máximas são observadas em torno de 7,5 horas após a administração oral. A administração com alimento não tem impacto significativo sobre a absorção do fármaco. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 11 horas. Com a administração 1 vez ao dia, são alcançadas concentrações plasmáticas em estado de equilíbrio em cerca de 4 a 5 dias. A ligação a proteínas plasmáticas é baixa (30%) e independente da concentração do medicamento. Aproximadamente 45% da desvenlafaxina é excretada inalterada na urina.<sup>2,3</sup> Ela tem baixo potencial para interações medicamentosas, pois é primariamente metabolizada por conjugação e, em menor parte, por metabolismo oxidativo. A CYP3A4 é a isoenzima do citocromo P450 que participa do metabolismo oxidativo da desvenlafaxina. A via metabólica da CYP2D6 está pouco envolvida, podendo esse medicamento ser uma alternativa para metabolizadores pobres dessa via.<sup>1,2,4</sup> Menos de 5% da desvenlafaxina sofre metabolismo hepático.<sup>4</sup>

A eficácia da desvenlafaxina tem sido avaliada em vários ensaios clínicos controlados no tratamento do TDM, e ela foi aprovada em 2008 pela FDA para essa indicação.<sup>3-8</sup> A dose recomendada é de 50 a 100 mg/dia, com melhoras significativas em relação ao placebo.<sup>5-7</sup> Um estudo de 6 meses de duração demonstrou que a desvenlafaxina a 50 mg/dia foi mais eficaz que o placebo na prevenção de recaídas de novos episódios depressivos.<sup>7</sup> Uma metanálise evidenciou a eficácia da desvenlafaxina no tratamento de sintomas vasomotores associados à menopausa, na dosagem de 100 mg/dia.<sup>9</sup>

A dose terapêutica inicial recomendada é de 50 mg/dia e deve ser administrada 1 vez ao dia, com ou sem alimentos. Em estudos clínicos, foram utilizadas doses de 50 a 400 mg/dia; entretanto, a dose máxima não deve exceder 200 mg/dia. Não houve benefícios adicionais com doses superiores a 50 ou 100 mg/dia, e foram observadas taxas mais

elevadas de eventos adversos e de síndrome de descontinuação (no entanto, menores do que com a venlafaxina). Não é necessário titulação para alcançar efeito terapêutico. Com base em parecer clínico, se forem indicados aumentos de dose, eles devem ocorrer gradualmente e a intervalos não inferiores a 7 dias.<sup>1,2</sup>

Em análises secundárias, com doses entre 100 e 400 mg/dia, houve melhora dos sintomas dolorosos associados à depressão unipolar.<sup>3</sup> Em doses terapêuticas, a desvenlafaxina não afeta a condução cardíaca nem altera o limiar convulsivante.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A desvenlafaxina é um IRSN, com fraca afinidade por transportadores dopaminérgicos.<sup>2-4</sup> Não tem afinidade significativa *in vitro* com inúmeros receptores, tais como colinérgicos, muscarínicos, histaminérgicos H<sub>1</sub> e  $\alpha$ 1-adrenérgicos. No mesmo ensaio de perfil de ligação, a desvenlafaxina também não teve afinidade significativa com vários canais iônicos, inclusive cálcio, cloreto, potássio e sódio, tampouco atividade inibidora da MAO.<sup>1,2</sup>

Em comparação à venlafaxina, a desvenlafaxina apresenta maior potência de bloqueio dos transportadores noradrenérgicos.<sup>2,4</sup> E, assim como a venlafaxina, ela é, em baixas doses, predominantemente um inibidor de serotonina, associando a inibição da noradrenalina com a elevação das doses. A desvenlafaxina não é um IRSN equilibrado, como a duloxetine ou o milnaciprano, sendo 11 vezes mais potente na inibição serotoninérgica em comparação à noradrenérgica.<sup>3</sup> Entretanto, ela ainda é mais equilibrada que a venlafaxina.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* náusea, boca seca, constipação, fadiga, tontura, insônia, sudorese, cefaleia, diarreia, diminuição do apetite.<sup>1,2</sup>



*Menos comuns:* alteração de peso, anorgasmia, ansiedade, artralgia, astenia, aumento de transaminases, aumento de colesterol total, frações e triglicerídeos, calafrios, diminuição da libido, DE, distúrbios visuais, dor abdominal, dor lombar, elevação da PA, erupção cutânea, fogacho, hesitação urinária, hiponatremia, irritabilidade, mialgia, midríase, orgasmo anormal, palpitações, parestesia, proteinúria, retardo ejaculatório, sonhos anormais, sonolência, taquicardia, tremor, vertigem e vômito.<sup>1,2</sup>



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ TDM,<sup>3-5</sup>
- ▶ sintomas vasomotores associados à menopausa.<sup>9</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ sintomas ansiosos, somáticos e/ou dolorosos associados ao TDM.<sup>4,11</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

## ABSOLUTAS

- ▶ Hipersensibilidade a succinato de desvenlafaxina monoidratado, cloridrato de venlafaxina ou qualquer excipiente da formulação;
- ▶ uso concomitante ou nos últimos 14 dias de IMAOs (deve-se esperar no mínimo 7 dias após a interrupção da desvenlafaxina para iniciar um IMAO<sup>1,2</sup>).



## INTOXICAÇÃO

O tratamento deve envolver as medidas gerais, como garantia da permeabilidade das vias aéreas com oxigenação e ventilação adequadas, bem como monitoração do ritmo cardíaco.<sup>3</sup> Lavagem gástrica com uma sonda orogástrica de grosso calibre com proteção adequada das vias aéreas, se necessária, deve ser realizada logo após a ingestão. Carvão ativado deve ser administrado. Não há um antídoto específico para a desvenlafaxina. A indução de vômito não é recomendada. Devido ao volume moderado de distribuição desse medicamento, é improvável que diurese forçada, diálise, hemoperfusão e exsanguinotransfusão sejam benéficas.<sup>1,2</sup>



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Não há estudos que avaliem o uso da desvenlafaxina durante a gravidez. Assim, sua administração nessa condição deve ter avaliação clínica criteriosa quanto aos prováveis riscos e benefícios. Categoria C da FDA.<sup>3,4</sup>

## **LACTAÇÃO**

A desvenlafaxina é excretada no leite humano, e apenas relatos de caso avaliaram sua utilização durante a lactação. Dessa forma, os riscos e os benefícios devem ser avaliados cuidadosamente antes de seu uso nesse período. Um estudo com 10 lactentes de mães com TDM em uso de desvenlafaxina em doses de 50 a 150 mg/dia verificou que os lactentes apresentavam desenvolvimento neuropsicomotor compatível com a idade e não mostravam efeitos adversos relacionados ao medicamento.<sup>11</sup>

## **CRIANÇAS**

A segurança e a eficácia do uso de desvenlafaxina em pacientes com menos de 18 anos não foram estabelecidas.

## IDOSOS

Não é necessário ajuste de dose com base apenas na idade. Entretanto, ao se determinar a dose de desvenlafaxina para idosos, deve ser considerada a possível redução do *clearance* renal devido a uma provável maior sensibilidade desses indivíduos.



## LABORATÓRIO

Aumentos do colesterol total sérico, do colesterol LDL e dos triglicerídeos relacionados à dose de desvenlafaxina foram observados em estudos clínicos. O controle periódico dos lipídeos séricos deve ser realizado durante o tratamento com a desvenlafaxina, ficando a critério do médico a frequência desse controle.



## PRECAUÇÕES

1. Para minimizar os sintomas de descontinuação, ao finalizar a terapia, é recomendado, sempre que possível, redução gradual da dose.
2. Todos os pacientes tratados com desvenlafaxina devem ser monitorados adequadamente e observados quanto ao risco de comportamento suicida.
3. O desenvolvimento de síndrome serotoninérgica potencialmente fatal pode ocorrer durante o tratamento com a desvenlafaxina, sobretudo sob uso concomitante de outros medicamentos serotoninérgicos (p. ex., ISRSs, IRSNs e triptanos) e agentes que prejudicam o metabolismo da serotonina (p. ex., os IMAOs).
4. Midríase foi relatada em associação ao uso de desvenlafaxina. Portanto, pacientes com pressão intraocular aumentada ou aqueles em risco de GAF devem ser monitorados.
5. Aumentos na PA foram observados em alguns pacientes, particularmente com doses maiores. Tal efeito adverso é menos frequente em comparação à venlafaxina.

6. Como ocorre com todos os antidepressivos, a desvenlafaxina deve ser usada com cautela em pacientes com história própria ou familiar de mania ou hipomania.
7. Os pacientes devem ser informados sobre o risco de sangramento associado ao uso concomitante de desvenlafaxina e medicamentos que afetam a coagulação (AINEs e anticoagulantes). A desvenlafaxina deve ser usada com cautela nesses casos e em pacientes predispostos a sangramento.
8. Pacientes com IR moderada devem usar até 50 mg/dia; aqueles com IR grave devem usar em dias alternados a dose de 50 mg/dia. No contexto da insuficiência hepática de moderada a grave, a dose poderá ser de até 100 mg/dia.
9. Orientar o paciente a não mastigar as pílulas de liberação lenta.
10. A maioria dos efeitos colaterais ocorre na primeira semana de uso do medicamento, geralmente com resolução espontânea.<sup>3</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Yang LP, Plosker GL. Desvenlafaxine extended release. CNS Drugs. 2008;22(12):1061-9. PMID [18998743]
2. Perry R, Cassagnol M. Desvenlafaxine: a new serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of adults with major depressive disorder. Clin Ther. 2009;31:1374-404. PMID [19698900]
3. Pae CU. Desvenlafaxine in the treatment of major depressive disorder. Expert Opin Pharmacother. 2011;12(18):2923-8. PMID [22098230]
4. Schwartz TL. Metabolites: novel therapeutics or “me-too” drugs? Using desvenlafaxine as an example. CNS Spectr. 2012;17(3):103-6. PMID [22857145]
5. Liebowitz MR, Manley AL, Padmanabhan SK, Ganguly R, Tummala R, Tourian KA. Efficacy, safety, and tolerability of desvenlafaxine 50 mg/day and 100 mg/day in outpatients with major depressive disorder. Curr Med Res Opin. 2008;24(7):1877-90. PMID [18507895]
6. Thase ME, Kornstein SG, Germain JM, Jiang Q, Guicopabia, Ninan PT. An integrated analysis of the efficacy of desvenlafaxine compared with placebo in patients with major depressive disorder. CNS Spectr. 2009;14(3):144-54. PMID [19407711]
7. Tourian KA, Padmanabhan SK, Groark J, Brisard C, Farrington D. Desvenlafaxine 50 and 100 mg/d in the treatment of major depressive disorder: an 8 week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial and a post hoc pooled analysis of three studies. Clin Ther. 2009;31(1):1405-23. PMID [19698901]

8. Rickels K, Montgomery SA, Tourian KA, Guelfi D, Pitrosky B, Padmanabhan SK, et al. Desvenlafaxine for the prevention of relapse in major depressive: results of a randomized trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(1):18-24. PMID [20075643]
9. Sun Z, Hao Y, Zhang M. Efficacy and safety of desvenlafaxine treatment for hot flashes associated with menopause: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Obstet Invest*. 2013;75(4):255-62. PMID [23548358]
10. Tourian KA, Jiang Q, Ninan PT. Analysis of the effect of desvenlafaxine on anxiety symptoms associated with major depressive disorder: pooled data from 9 short-term, Double-blind, placebo-controlled trials. *CNS Spectr*. 2010;15(3):187-93. PMID [20414167]
11. Rampono J, Teoh S, Hackett LP, Kohan R, Ilett KF. Estimation of desvenlafaxine transfer into milk and infant exposure during its use in lactating women with postnatal depression. *Arch Womens Ment Health*. 2011;14(1):49-53. PMID [20960017]





# DIAZEPAM



**DIAZEFAST**

10 mg



**DIENPAX**

5 mg



**DIENPAX**

10 mg



**VALIUM**

5 mg



**VALIUM**

10 mg

## **CALMOCITENO (LAB. MEDLEY)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 5 ou 10 mg;
- ▶ caixas com 200 comprimidos de 10 mg (embalagem hospitalar).

## **COMPAZ (LAB. CRISTÁLIA)**

- ▶ Caixas com 50 ampolas de 2 mL a 5 mg/mL;
- ▶ caixas com 200 comprimidos de 10 mg (embalagem hospitalar).

## **DIAZEPAM (LAB. EMS SIGMA-PHARMA)**

- ▶ Caixas com 30 comprimidos de 5 mg;
- ▶ caixas com 20 ou 30 comprimidos de 10 mg.

## **DIAZEPAM (LAB. HIPOLABOR)**

► Caixas com 50 ou 100 ampolas de 2 mL a 5 mg/mL.

## **DIAZEPAM (LAB. LEGRAND PHARMA, NEO QUÍMICA, RANBAXY)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 5 ou 10 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 5 e 10 mg.

## **DIAZEPAM (LAB. SANTISA)**

► Caixas com 100 ampolas de 1 mL a 10 mg/mL.

## **DIAZEPAM (LAB. TEUTO)**

► Caixas com 72 ampolas de 2 mL a 5 mg/mL.



## **DIAZEPAM (LAB. UNIÃO QUÍMICA)**

► Caixas com 50 ampolas de 2 mL a 5 mg/mL.

## **DIAZEFAST (LAB. EMS SIGMA-PHARMA)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 5 ou 10 mg;
- ▶ caixas com 10 comprimidos de 10 mg.

## **DIENPAX (LAB. SANOFI-AVENTIS)**

► Caixas com 20 comprimidos de 5 ou 10 mg.

## **DIENZEPAX (LAB. NEO QUÍMICA)**

► Caixas com 20 comprimidos de 5 ou 10 mg.

## **KIATRIUM (LAB. GROSS)**

- ▶ Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 5 mg;
- ▶ caixas com 20 ou 30 comprimidos de 10 mg.

## **MENOSTRESS (LAB. ACTAVIS)**

- ▶ Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 5 mg;
- ▶ caixas com 20 ou 30 comprimidos de 10 mg;
- ▶ caixas com 200 comprimidos de 10 mg (embalagem hospitalar).

## **RELAPAX (LAB. CAZI)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 5 ou 10 mg;
- ▶ caixas com 500 comprimidos de 10 mg (embalagem hospitalar).

## **SANTIAZEPAM (LAB. SANTISA)**

- ▶ Caixas com 30 comprimidos de 5 ou 10 mg;
- ▶ caixas com 200, 500 ou 1.000 comprimidos de 10 mg (embalagem hospitalar);
- ▶ caixas com 100 ampolas de 1 mL a 10 mg/mL (embalagem hospitalar).



## **UNI DIAZEPAX (LAB. UNIÃO QUÍMICA)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 5 ou 10 mg;
- ▶ caixas com 50 ampolas de 2 mL a 5 mg/mL;
- ▶ caixas com 200 comprimidos de 10 mg (embalagem hospitalar).

## **VALIUM (LAB. ROCHE)**

- ▶ Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 5 mg;
- ▶ caixas com 20 ou 30 comprimidos de 10 mg.



## **FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR**

O diazepam, comercializado a partir de 1963, é o protótipo dos BZDs. É rápida e completamente absorvido pelo TGI, atingindo a concentração plasmática após 30 a 90 minutos (15 a 30 minutos em crianças), sendo biotransformado por reações oxidativas no fígado e produzindo, em alguns casos, substâncias farmacologicamente ativas, como nordiazepam, hidrodiazepam e oxadiazepam.

É altamente lipossolúvel, e seus metabólitos ligam-se de forma intensa às proteínas plasmáticas (99%). A curva do tempo da concentração plasmática do diazepam é bifásica: uma fase de distribuição inicial rápida e intensa, com meia-vida que pode chegar a 3 horas, e uma fase terminal prolongada (meia-vida de 20 a 80 horas). O diazepam e seus metabólitos são eliminados sobretudo pela urina (cerca de 7%) sob a forma livre ou predominantemente conjugada. Sua meia-vida de eliminação é de 20 a 90 horas.

É utilizado no tratamento da ansiedade em diversos transtornos psiquiátricos e também em várias outras condições médicas. Os efeitos adversos incluem sedação excessiva, comprometimento psicomotor, sobretudo em idosos, e, ocasionalmente, excitação paradoxal. Com o uso de longo prazo, podem ocorrer tolerância, dependência e reações de retirada. Esses efeitos indesejáveis podem ser prevenidos utilizando-se as menores doses efetivas pelo menor tempo (4 semanas), com uma seleção cuidadosa dos pacientes. A prescrição de longo prazo, entretanto, é necessária no TAG, mas pode (com o tempo) se desenvolver tolerância, razão pela qual se recomenda a associação com antidepressivos.<sup>1</sup>

A eficácia do diazepam foi comprovada na redução dos ataques do TP, com efetividade semelhante à do alprazolam;<sup>2</sup> no tratamento do TAG, em que apresentou melhores resultados nas primeiras 2 semanas e desfechos semelhantes aos da imipramina e da trazodona após 8 semanas;<sup>3</sup> no tratamento da espasticidade induzida por doenças neurológicas, como o tétano e a EM; no tratamento do estado de mal epilético, em que

é uma alternativa em combinação com fenitoína ou midazolam, utilizados injetavelmente.<sup>4</sup> Pode ser usado sob a forma retal (supositórios, se disponíveis) na prevenção ou no tratamento de convulsões que ocorrem nos quadros de abstinência de álcool (situação em que podem ser utilizados também lorazepam ou clordiazepóxido)<sup>5</sup> e na prevenção de mialgias pós-anestésicas decorrentes do uso de succinilcolina. As doses diárias variam de 5 a 40 mg (dose média de 20 mg/dia, em 2 a 4 tomadas diárias). Inicia-se geralmente com 5 a 10 mg à noite, aumentando-se de forma progressiva quando necessário. O uso nas crises agudas de ansiedade, quando ela está relacionada a estressores, deve ser breve, em média de 2 a 3 semanas e, no máximo, 8 semanas. Em geral, atinge-se o equilíbrio dos níveis plasmáticos em 1 ou 2 semanas, período após o qual se pode avaliar se a dose deve ser aumentada ou diminuída.

Em 3 a 4 dias, em geral, a tolerância ao efeito sedativo (sonolência, apatia, fraqueza, fadiga) é estabelecida, permanecendo a ação ansiolítica. A ocorrência de reações de retirada aumenta muito quando o uso é prolongado, acima de 8 meses. Nessa situação, a suspensão do medicamento deve ser lenta, para evitar síndrome de abstinência. Os primeiros 50% da dose diária podem ser reduzidos de modo mais rápido; os 25% seguintes, lentamente; e os últimos 25%, de forma ainda mais lenta.

Na síndrome de abstinência de álcool, o diazepam, em junto ao clordiazepóxido, é um dos fármacos de escolha, devido à meia-vida longa e à possibilidade do uso IV. Pacientes com sintomas graves, agitação psicomotora, tremores intensos, convulsões, DT podem se beneficiar do uso IV do diazepam.<sup>5</sup> A administração IV deve ser sempre lenta (0,5 a 1 mL/min) e em ambiente hospitalar, pois a aplicação muito rápida pode causar depressão respiratória. Na prática, quando o paciente não estiver internado em UTI, é mais indicado iniciar com uso oral e considerar o uso IV se os sintomas não melhorarem. Nesses casos, considerar, ainda, a possibilidade de transferência para um ambiente hospitalar ou UTI.

Ainda não está suficientemente claro o perfil farmacocinético do diazepam em relação à sua administração IM. Embora existam recomendações para que essa via de administração não seja usada, em virtude de sua absorção errática, alguns autores sugerem que a aplicação no músculo deltoide possa ser confiável, evitando-se o glúteo e a coxa.

O diazepam pode ser usado, ainda, na síndrome de abstinência de outros BZDs. Nesse caso, deve-se iniciar com uma dose de até 10 mg a cada 2 horas nas primeiras 24 horas, suspendendo-a nos horários em que o paciente estiver sedado. Após, e com a dose total utilizada no primeiro dia de tratamento já determinada, se inicia a retirada lenta e gradual, em geral cerca de 10% ao dia, dependendo da intensidade e da frequência dos

sintomas de abstinência.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. O diazepam potencializa o efeito inibitório desse neurotransmissor, modulando a atividade dos receptores GABA A por meio de sua ligação com seu sítio específico (receptores BZDs). Essa ligação altera a conformação de tais receptores, aumentando a afinidade do GABA com seus próprios receptores e a frequência da abertura dos canais de cloro, cuja entrada no neurônio é regulada por esse neurotransmissor, promovendo hiperpolarização da célula. O resultado dessa hiperpolarização é um aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC. Acreditava-se que o sítio de ligação do receptor BZD fosse uma molécula inteiramente diferente daquela do receptor GABA A, mas hoje se considera que seja a mesma em um local diferente. O diazepam tem efeitos ansiolíticos, sedativos, relaxantes musculares e anticonvulsivantes. Produz dependência.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* abstinência, ataxia, déficit de atenção, dificuldades de concentração, fadiga, sedação, sonolência.

*Menos comuns:* agitação, agressividade, alteração da função hepática, amnésia anterógrada, anorgasmia, ansiedade de rebote, apneia, boca seca, bloqueio da ovulação, bradicardia, cefaleia, cólica abdominal, confusão mental, constipação, convulsões, déficit cognitivo, déficit de memória, dependência, depressão, desinibição, despersonalização, desrealização, diminuição do apetite, redução da libido, diminuição da velocidade dos reflexos, diplopia, disartria, disforia, distonia, dor nas articulações, flebite, ganho de peso, gosto metálico, hipotensão leve, hipersensibilidade a estímulos, hiperacusia, hipotonia, icterícia, irritabilidade, impotência, inquietude, insônia de

rebote, náusea, parestesias, perda do apetite, pesadelos, prurido, quedas (principalmente em idosos), *rash* cutâneo, relaxamento muscular, retenção urinária, sonambulismo, sudorese, tontura, tremores, trombose venosa, vertigem, visão borrada, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ ansiedade aguda situacional;
- ▶ insônia;
- ▶ TP;<sup>2</sup>
- ▶ TAG;<sup>3</sup>
- ▶ tratamento das complicações da abstinência de álcool.<sup>5</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ terror noturno em crianças (baixas doses e por curtos períodos);<sup>6,7</sup>
- ▶ síndrome do intestino irritável (associado ao antiespasmódico brometo de otilônio).

O diazepam é utilizado, ainda, em várias condições médicas:

- ▶ tensão muscular;
- ▶ espasticidade decorrente de doenças neuromusculares;
- ▶ tétano;
- ▶ espasticidade da EM;
- ▶ tratamento e prevenção do estado de mal epiléptico ou de repetidas convulsões;
- ▶ mialgias pós-anestésicas decorrentes do uso de succinilcolina;
- ▶ cardioversão;
- ▶ como pré-anestésico;
- ▶ ansiedade situacional presente ou desencadeada por doenças físicas (p. ex., angina de peito);
- ▶ em procedimentos de endoscopia (5 a 20 mg IM ou IV);
- ▶ como coadjuvante no tratamento da discinesia tardia.



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ GAF;
- ▶ adição;
- ▶ insuficiência respiratória ou DPOC;
- ▶ doença hepática ou renal grave;
- ▶ *miastenia gravis*;
- ▶ hipersensibilidade aos BZDs.



## INTOXICAÇÃO

A intoxicação aguda é rara em relação à frequência do uso, pois os BZDs têm uma margem de segurança relativamente ampla. Os óbitos por ingestão de BZDs isolados são raros, sendo que, na maioria dos casos letais, houve uso associado de outras substâncias, como álcool, ADTs e barbitúricos. Os sintomas incluem sonolência, relaxamento muscular, diminuição dos reflexos e confusão, podendo evoluir para coma.

## MANEJO

- ▶ Monitorar a respiração, o pulso e a PA.
- ▶ Adotar medidas de suporte gerais (hidratação parenteral e permeabilidade das vias aéreas).
- ▶ Realizar esvaziamento gástrico se a ingestão for recente.

O flumazenil pode ser útil no tratamento e no diagnóstico diferencial das intoxicações. Usa-se 0,3 mg, IV, em 15 segundos, com doses subsequentes de 0,3 mg a cada 60 segundos até o máximo de 2 mg. Caso não ocorra melhora significativa do estado de consciência e da função respiratória após a administração de repetidas doses de flumazenil, deve-se pensar em coma de etiologia não benzodiazepínica. Em tais situações, pode ser útil a solicitação de um *screening* de urina para verificar a presença de outras substâncias.

Obs.: Em pacientes com intoxicação crônica, o uso do flumazenil deve ser lento, pois podem surgir sintomas de abstinência.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## GRAVIDEZ

O uso de BZDs no primeiro trimestre de gestação está associado ao aumento do risco de malformações em recém-nascidos, como fenda palatina e lábio leporino. Um estudo demonstrou que esse risco é pequeno (0,6%), mas 10 vezes maior que o da população em geral (0,07%).<sup>8</sup> A heterogeneidade dos estudos e dos desfechos indica que o tema é ainda controverso. Ao avaliar-se o uso do diazepam durante a gravidez, deve ser considerada a relação risco-benefício, especialmente no 1º e no 3º trimestres, compartilhando essa decisão com a paciente. A literatura disponível até o momento sugere que o diazepam, assim como o clordiazepóxido, é seguro durante a gestação, com a recomendação de ser usado pelo menor tempo necessário e na menor dose. Recomenda-se evitar, dentro do possível, seu emprego no 1º e no 3º trimestres. Altos picos de concentração também devem ser evitados, dividindo-se a dose em várias tomadas. BZDs de alta potência e meia-vida menor, como o alprazolam e o lorazepam, são preferíveis, devido à eliminação mais rápida.

A concentração de BZDs no cordão umbilical pode ser maior do que no plasma materno, e tanto o feto quanto o recém-nascido são muito menos capazes de metabolizar tais agentes do que o adulto. O uso por ocasião do parto deprime o SNC do recém-nascido, sobretudo se prematuro, pois, devido à sua lipossolubilidade, os BZDs cruzam rapidamente a barreira placentária, aumentando o risco de depressão respiratória.

A ingestão materna continuada e em doses altas de diazepam no 2º e no 3º trimestres ocasiona sintomas no recém-nascido (irritabilidade, tremores, diminuição do índice de Apgar, diarreia e vômitos). Categoria D da FDA.



## **LACTAÇÃO**

O diazepam é excretado no leite. A literatura contraindica o uso de diazepam durante a lactação. Sua administração nesse período está associada a letargia, sedação e perda de peso. Foram referidos, ainda, apatia, hipotonia, dificuldade de sucção e síndrome de abstinência. Se houver necessidade de uso prolongado do diazepam em altas doses, descontinuar a amamentação.

## **CRIANÇAS**

O diazepam é excretado no leite, podendo produzir sonolência, hipotonia, apatia e letargia, dificuldade de sucção e síndrome de abstinência nos bebês. Alguns recém-nascidos exibem letargia e alterações no EEG quando as mães estão usando altas doses desse fármaco por ocasião do parto e no fim da gravidez.

Em geral, as crianças são como os idosos, mais sensíveis aos efeitos colaterais do diazepam, devido à metabolização mais lenta (2 a 5 vezes). Também é comum a ocorrência de excitação paradoxal, especialmente em crianças hipercinéticas ou com convulsões em estados febris. O diazepam injetável (0,5 mg/kg) ou retal é uma das alternativas para o tratamento do estado de mal epilético nesse grupo de pacientes. Se a convulsão dura mais de 10 minutos, pode-se administrar uma segunda dose.

## IDOSOS

A metabolização do diazepam é de 2 a 5 vezes mais lenta em idosos, e, por isso, os efeitos adversos são em geral mais graves. Sabe-se que o envelhecimento leva a um aumento relativo da quantidade de tecido adiposo em relação ao peso corporal total, ocasionando aumento do volume de distribuição sem uma elevação compensatória do *clearance*, o que resulta no prolongamento da meia-vida de eliminação. Uma das causas mais comuns de quadros confusionais reversíveis em idosos é o uso excessivo de BZDs, mesmo em pequenas doses. Além disso, recentemente, um estudo de caso-controle demonstrou que os BZDs estão associados a um risco aumentado para a doença de Alzheimer.<sup>9</sup> Nessa população, é recomendado o uso preferencial de BZDs 3-hidroxi de metabolização mais rápida (p. ex., oxazepam, alprazolam, lorazepam), evitando-se os de longa ação, tais como clordiazepóxido, diazepam e flurazepam.



## LABORATÓRIO

Os efeitos ansiolíticos são observados com dosagens séricas de 300 a 400 µg/mL, e a intoxicação, com níveis de 900 a 1.000 µg/mL.



## PRECAUÇÕES

1. Alertar o paciente para que tenha cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, pois o diazepam compromete tanto a atenção como a velocidade dos reflexos.
2. Deve-se evitar o uso associado de álcool, pois ele potencializa os efeitos sedativos.
3. Indivíduos que apresentam transtornos por abuso do álcool ou de outras substâncias e pessoas com transtornos da personalidade graves costumam abusar dos BZDs. Deve-se evitar prescrevê-los a tais pacientes.

4. Nos quadros agudos de ansiedade situacional, o uso deve ser, sempre que possível, breve e com a menor dose efetiva, suspendendo-se o medicamento assim que houver alívio dos sintomas.
5. Após o uso crônico, retirar lentamente (3 meses), para evitar sintomas de abstinência. Em pacientes com história de epilepsia, a retirada abrupta do diazepam pode desencadear convulsões.
6. O uso IV deve ser feito com cuidado (1 mL ou 5 mg/min), evitando-se veias pequenas. Pode produzir apneia em pacientes que estejam recebendo outros analgésicos e APs. O paciente deve ficar em repouso e em observação pelo menos até 8 horas após a administração parenteral do diazepam.
7. Em horas ou dias após a retirada, pode ocorrer o rebote dos sintomas, e, em semanas ou meses depois, a recaída do quadro de ansiedade.
8. Na presença de insuficiência cardiorrespiratória, pode ocorrer aumento da depressão respiratória.
9. Em pacientes com alterações renais ou hepáticas, utilizar as menores doses possíveis, para evitar sedação excessiva.

## REFERÊNCIAS

1. Ashton H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. *Drugs*. 1994;48(1):25-40.
2. Noyes R Jr, Burrows GD, Reich JH, Judd FK, Garvey MJ, Norman TR, et al. Diazepam versus alprazolam for the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry*. 1996;57(8):349-55. PMID [8752017]
3. Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(11):884-95. PMID [8215814]
4. Singhi S, Singhi P, Dass R. Status epilepticus: emergency management. *Indian J Pediatr*. 2003;70 Suppl 1:S17-22. PMID [12785227]
5. Saitz R, O'Malley SS. Pharmacotherapies for alcohol abuse. Withdrawal and treatment. *Med Clin North Am*. 1997;81(4):881-907. PMID [9222259].
6. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. *Manual of clinical psychopharmacology*. 7th ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2010.
7. McEvoy GK, editor. *AHFS drug information 2004*. Benzodiazepines general statement. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists; 2004. p.2372-80.

8. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry*. 1996;153(5):592-606. PMID [8615404]
9. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 2014;349:g5202. PMID [25208536]



# DISSULFIRAM

**ANTIETANOL (LAB. SANOFI-AVENTIS)**

► Caixas com 20 comprimidos de 250 mg.

## SARCOTON (LAB. MEDLEY)

► Pote com 10 g de pó (dissulfiram + metronidazol) com 0,4 g/g.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O dissulfiram é rapidamente absorvido no TGI (70 a 90%), acumulando-se no tecido adiposo, com altas concentrações no fígado, nos rins e nos músculos. A excreção é renal, sendo que 80% são lentamente eliminados durante vários dias (até 7 dias).

O dissulfiram foi o primeiro medicamento liberado pela FDA para o tratamento da dependência de álcool, e diversos estudos demonstram sua eficácia no tratamento dessa condição.<sup>1-5</sup> O dissulfiram associa reações físicas desagradáveis à ingestão da bebida, as quais funcionam como um “freio externo” ao consumo de álcool. Para ser eficaz, necessita da adesão do paciente ao tratamento. Por isso, é frequentemente utilizado em associação com outras intervenções, como terapias psicossocial, educacional e cognitivo-comportamental e grupos de apoio. A utilização do dissulfiram diluído em bebida alcoólica ou misturado aos alimentos, sem o conhecimento do paciente e com o intuito de tornar o hábito de beber desagradável, é contraindicada.

Alguns estudos demonstraram a eficácia do dissulfiram no abuso/dependência de cocaína associado ou não a dependência de opioides em pacientes em tratamento com metadona, independentemente da comorbidade com alcoolismo. O mecanismo que poderia explicar essa resposta seria o fato de o dissulfiram inibir a dopamina  $\beta$ -hidroxilase, resultando em excesso de dopamina e diminuição da síntese de noradrenalina e, por conseguinte, na diminuição da sensação de prazer e na potencialização dos efeitos desagradáveis produzidos pela droga, tais como ansiedade e paranoia, acarretando redução do *craving* por cocaína.<sup>6-8</sup> Alguns relatos de caso têm utilizado o dissulfiram em casos de transtorno do jogo.<sup>9</sup>

O dissulfiram deve ser iniciado somente 12 horas após a última ingestão de álcool. A posologia habitual é de 250 a 500 mg ao dia nas 2 primeiras semanas. Na manutenção, as doses podem ser menores, em torno de 125 a 250 mg. A dose diária do medicamento deve ser individualizada, não excedendo 500 mg/dia. O tempo de tratamento é definido pelos padrões de melhora no estado psicossocial do paciente e pela aquisição do autocontrole para o comportamento de beber. De acordo com o caso, o uso do

dissulfiram pode estender-se por meses ou anos.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O dissulfiram age no metabolismo hepático do álcool, inativando a enzima acetaldeído-desidrogenase, responsável pela conversão do acetoaldeído em ácido acético, produzindo, assim, um acúmulo dessa substância na corrente sanguínea quando houver ingestão de álcool. O acúmulo de acetoaldeído na corrente sanguínea acarreta a reação aldeídica, ou efeito *antabuse*, caracterizada pela presença de sintomas como rubor facial, cefaleia, taquipneia, precordialgia, náusea, vômito, sudorese e cansaço, geralmente seguidos de sonolência, visão borrada, vertigem e alteração do nível de consciência. Essa reação pode durar de 30 minutos até algumas horas, dependendo da sensibilidade individual do paciente, e pode ocorrer até mesmo com níveis abaixo de 50 a 100 µg/mL de alcoolemia. Alguns indivíduos podem apresentar um quadro muito leve, passando até mesmo de forma despercebida, enquanto outros desenvolvem a reação mesmo quando inadvertidamente utilizam medicamentos de venda livre que contenham álcool em sua fórmula, como xaropes para tosse, ou produtos de uso externo, como loção pós-barba à base de álcool. Nos casos mais graves e de forma rara, mais especificamente quando há uma complicação médica não identificada antes, como, por exemplo, cardiopatia, a reação pode evoluir para hipotensão, coma e morte. Outros medicamentos com indicações diversas também desencadeiam a reação aldeídica, ou efeito *dissulfiram-like*, entre eles o metronidazol, a furazolidona, os hipoglicemiantes orais, o hidrato de cloral, o cloranfenicol, a nitrofurantoína, a quinacrina, as sulfonamidas e o tinidazol.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* cefaleia, letargia, tontura, náusea, precordialgia, rubor facial, sudorese, sonolência, taquipneia, vômito.



*Menos comuns:* alteração das provas de função hepática, cansaço, cefaleia, convulsões, diminuição da libido, gosto metálico, hepatite, hipotireoidismo (no longo prazo), impotência, polineurite (no longo prazo), *rash* cutâneo, tremor, vertigem, visão borrada.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ alcoolismo;<sup>1-5</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ abuso de cocaína.<sup>6-8</sup>



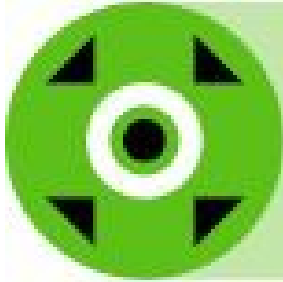
## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Reação alérgica;
- ▶ epilepsia;
- ▶ hepatopatias graves, como insuficiência hepática ou hepatite aguda;
- ▶ miocardiopatia grave;
- ▶ nefrites agudas e crônicas;
- ▶ oclusão coronariana;
- ▶ hipertensão portal.



## INTOXICAÇÃO

A intoxicação aguda pode ocorrer com a ingestão de 5 g no adulto ou 2 g na criança, e a subaguda, com doses de 1,5 a 3 g ao dia por várias semanas. Caracteriza-se por letargia, prejuízo de memória, alteração do comportamento, confusão mental, náusea, vômito, paralisia flácida ascendente e coma. A dose letal em animais de laboratório é de 3 g/kg de peso. O manejo deve ser feito com uso de eméticos, lavagem gástrica e medicamento sintomático.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

O uso desse medicamento na gravidez deve ser evitado devido ao seu potencial teratogênico. Existem relatos de caso isolados de malformações congênitas, sendo que, em animais, é embriotóxico. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

A presença do dissulfiram no leite materno é desconhecida. Portanto, deve ser evitado durante esse período.

## **CRIANÇAS**

Esse medicamento só é liberado para uso após os 12 anos de idade. Um ECR demonstrou que o dissulfiram foi eficaz e bem tolerado em adolescentes com dependência de álcool.<sup>10</sup>

## IDOSOS

Em idosos, pode ocorrer aumento da sedação.



## LABORATÓRIO

Devido ao seu reconhecido potencial hepatotóxico, recomenda-se o controle basal e periódico de testes como TGP/AST, TGO/ALT,  $\gamma$ -GT e bilirrubinas, bem como exames da crase sanguínea. Há relatos de hipotireoidismo no tratamento de longo prazo com dissulfiram. Por esse motivo, a avaliação periódica de  $T_4$  livre e TSH pode ser necessária. O dissulfiram pode aumentar os níveis séricos de colesterol, portanto, é aconselhável a verificação periódica do perfil lipídico.



## PRECAUÇÕES

1. O paciente deve estar ciente do uso do dissulfiram; é contraindicado o emprego desse fármaco sem o conhecimento do paciente.
2. O paciente deve estar atento para a possibilidade de uso inadvertido de álcool, por exemplo, em alimentos como vinagres, molhos, sobremesas, bombons e outros.
3. Evitar a ingestão de qualquer quantidade de álcool até 14 dias após a última dose de dissulfiram.
4. Em diabéticos, seu uso deve ser parcimonioso, pois pode agravar o risco de doenças vasculares por elevar os níveis séricos de colesterol e causar neuropatia periférica.
5. Evitar o uso do dissulfiram na presença de insuficiência hepática, devido ao seu potencial de hepatotoxicidade.
6. O uso de dissulfiram por longo prazo pode causar hipotireoidismo. Portanto, deve ser evitado nos portadores dessa condição devido à possibilidade de acentuá-lo.

7. Pacientes com história pregressa de dermatite de contato por borracha devem tomar cuidado em relação à administração de antietanol.

## REFERÊNCIAS

1. Fuller RK, Gordis E. Does disulfiram have a role in alcoholism treatment today? *Addiction*. 2004;99(1):21-4. PMID [14678055]
2. Ehrenreich H, Krampe H. Does disulfiram have a role in alcoholism treatment today? Not to forget about disulfiram's psychological effects. *Addiction*. 2004;99(1):25-8. PMID [14678057]
3. Suh JJ, Pettinati HM, Kampman KM, O'Brien CP. The status of disulfiram: a half of a century later. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(3):290-302. PMID [16702894]
4. Pani PP, Trogu E, Vacca R, Amato L, Vecchi S, Davoli M. Disulfiram for the treatment of cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;20(1):CD007024. PMID [20091613]
5. Olive MF. Pharmacotherapies for alcoholism: the old and the new. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2010;9(1):2-4. PMID [20232494]
6. George TP, Chawarski MC, Pakes J, Carroll KM, Kosten TR, Schottenfeld RS. Disulfiram versus placebo for cocaine dependence in buprenorphine-maintained subjects: a preliminary trial. *Biol Psychiatry*. 2000;47(2):1080-6. PMID [10862808]
7. Jofrebonet M, Sindelar JL, Petrakis IL, Nich C, Frankforter T, Rounsaville BJ, et al. Cost effectiveness of disulfiram; Treating cocaine use in methadone-maintained patients. *J Subst Abuse Treat*. 2004;26(3):225-32. PMID [15063917]
8. Carroll KM, Fenton LR, Ball SA, Nich C, Frankforter TL, Shi J, et al. Efficacy of disulfiram and cognitive behavior therapy in cocaine-dependent outpatients: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(3):264-72. PMCID [PMC3675448]
9. Mutschler J, Buhler M, Grosshans M, Diehl A, Mann K, Kiefer F. Disulfiram, an option for the treatment of pathological gambling? *Alcohol Alcohol*. 2010;45(2):214-6. PMID [20083479]
10. Niederhofer H, Staffen W. Comparison of disulfiram and placebo in treatment of alcohol dependence of adolescents. *Drug Alcohol Rev*. 2003;22(3):295-7. PMID [15385223]



# DONEPEZIL



**EPÉZ**

5 mg



**EPÉZ**

10 mg



**ERANZ**

5 mg



**ERANZ**

10 mg



**NEPEZIL**

10 mg



## **CLORIDRATO DE DONEPEZILA (LAB. ACHÉ)**

- ▶ Caixas com 15 comprimidos de 5 ou 10 mg.

## **CLORIDRATO DE DONEPEZILA (LAB. BIOSINTÉTICA)**

► Caixas com 15 comprimidos de 5 ou 10 mg.

## **CLORIDRATO DE DONEPEZILA (LAB. RANBAXY)**

► Caixas com 10, 30 ou 60 comprimidos de 5 ou 10 mg.

## **CLORIDRATO DE DONEPEZILA (LAB. SANDOZ)**

► Caixas com 30 comprimidos de 5 ou 10 mg.

## **CLORIDRATO DE DONEPEZILA (LAB. TORRENT)**

► Caixas com 30 ou 60 comprimidos de 5 ou 10 mg.

## **DANPEZIL (LAB. GLAXOSMITHKLINE)**

► Caixas com 10 ou 30 comprimidos de 5 ou 10 mg.

## **DONERA (LAB. RANBAXY)**

► Caixas com 10, 30 ou 60 comprimidos de 5 ou 10 mg.

## **DONILA (LAB. ACHÉ)**

- ▶ Caixas com 7 ou 30 comprimidos de 5 mg;
- ▶ caixas com 15 ou 30 comprimidos de 10 mg.



## **EPÉZ (LAB. TORRENT)**

- ▶ Caixas com 10 ou 30 comprimidos de 5 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 10 mg.

## **ERANZ (LAB. WYETH)**

- ▶ Caixas com 7 ou 28 comprimidos de 5 mg;
- ▶ caixas com 28 comprimidos de 10 mg.

## **LABREA (LAB. CRISTÁLIA)**

- ▶ Caixas com 10, 28, 30, 200, 250 ou 500 comprimidos de 5 ou 10 mg.

## **NEPEZIL (LAB. ASPEN)**

► Caixas com 10 ou 30 comprimidos de 5 ou 10 mg.

## **ZILEDON (LAB. SANDOZ)**

► Caixas com 10 ou 30 comprimidos de 5 ou 10 mg.



### **FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR**

O donepezil é bem absorvido por VO, alcançando os picos máximos de concentração plasmática 3 a 4 horas após a ingestão, com biodisponibilidade relativa de 100%. Os dados farmacocinéticos são lineares entre 1 e 10 mg administrados 1 vez ao dia. Nem a alimentação, nem a hora da administração do fármaco influenciam a velocidade ou a quantidade do medicamento absorvido. O donepezil liga-se em cerca de 96% às proteínas plasmáticas e tem meia-vida de eliminação de aproximadamente 70 horas, sem relação com a dose, o que permite uma única tomada diária.<sup>1</sup>

É metabolizado no fígado pelas isoenzimas CYP450, 2D6 e 3A4, sofrendo um processo de glicuronidação e dando lugar a 4 metabólitos principais, 2 dos quais sabidamente ativos, e vários metabólitos menores, ainda não identificados por completo. O donepezil e seus metabólitos também são excretados na urina. Cerca de 15% é biotransformado no fígado, aproximadamente 57% na urina, e 15% nas fezes. O esquema posológico não requer modificação em idosos nem em pacientes com disfunções hepáticas ou renais.<sup>1</sup>

O donepezil é aprovado pela FDA para o uso em transtorno neurocognitivo maior (demência) devido à doença de Alzheimer. Pode causar uma melhora de 5 a 10% no desempenho cognitivo desses pacientes, também gerando uma melhora global na sua qualidade de vida e na de seus cuidadores. O tratamento deve ser iniciado com 5 mg em dose única, administrada preferencialmente à noite, durante 30 dias. A partir desse período, e conforme a resposta clínica observada, pode ser empregada a dose de 10 mg/dia, também 1 vez ao dia.<sup>1</sup> Inicialmente, o donepezil era utilizado apenas para casos leves a moderados de Alzheimer; no entanto, estudos recentes têm apontado para o uso de doses mais altas em casos moderados a graves. Nos EUA, já está sendo comercializado o cp de 23 mg, dose sugerida para essa condição.<sup>2,3</sup> A dose de 23 mg somente pode ser atingida após o paciente ter utilizado 10 mg por pelo menos 3 meses.<sup>3</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O donepezil é um inibidor reversível da enzima acetilcolinesterase, que é responsável pela degradação da ACh no SNC.<sup>1,3</sup> A inibição dessa enzima aumenta as concentrações plasmáticas de ACh, especialmente no hipocampo e no córtex cerebral.<sup>4</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, dispepsia, anorexia, insônia, câibras musculares e fadiga.<sup>1,3</sup>

*Menos comuns:* cefaleia, dor muscular, síncope, equimose, perda de peso, artrite, tontura, depressão, sonhos bizarros, sonolência, micção frequente, confusão, alucinações, hipertensão.<sup>1</sup>



## INDICAÇÕES

Evidência consistente de eficácia:

- ▶ transtorno neurocognitivo maior (demência) devido à doença de Alzheimer de intensidade leve a moderada;<sup>3-5</sup>
- ▶ transtorno neurocognitivo maior (demência) devido à doença de Alzheimer de intensidade grave;<sup>2,3,5,6</sup>
- ▶ transtorno neurocognitivo maior (demência) devido à DP.<sup>7</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ transtorno neurocognitivo maior (demência) decorrente de doença vascular ou da doença de Alzheimer;<sup>7</sup>
- ▶ sintomas comportamentais e psicológicos na doença de Alzheimer;<sup>8</sup>
- ▶ transtorno neurocognitivo maior (demência) devido a corpúsculos de Lewy;<sup>4,9</sup>
- ▶ déficits cognitivos decorrentes de lesão traumática cerebral;<sup>4</sup>
- ▶ déficits cognitivos mais leves do que os da doença de Alzheimer;<sup>4</sup>
- ▶ sintomas cognitivos na esquizofrenia.<sup>10</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou aos derivados piperidínicos.<sup>1,3</sup>



## INTOXICAÇÃO

Os sinais e os sintomas esperados na superdosagem do donepezil são semelhantes à *overdose* de outros colinomiméticos. Esses efeitos geralmente envolvem o SNC, o sistema nervoso parassimpático e a junção neuromuscular. Além da fraqueza muscular ou de fasciculações musculares, podem ocorrer sinais de síndrome colinérgica: náusea grave, vômito, cólicas gastrintestinais, salivação, lacrimejamento, incontinência urinária e fecal, sudorese, bradicardia, hipotensão, colapso e convulsões. O aumento da fraqueza muscular, associada à hipersecreção traqueal e ao broncoespasmo, podem comprometer a função respiratória.<sup>1</sup>

No tratamento da intoxicação, devem ser adotadas medidas gerais de suporte. Nos casos graves, anticolinérgicos como a atropina podem ser empregados como antídoto geral para os colinomiméticos.<sup>1</sup>



## SITUAÇÕES ESPECIAIS



## **GRAVIDEZ**

Não existem estudos com gestantes que apoiem seu uso com segurança nessa população. Categoria C da FDA.<sup>3</sup>

## **LACTAÇÃO**

Ainda não se sabe se o donepezil é excretado no leite materno. As mulheres sob uso do medicamento não devem amamentar.<sup>1</sup>

## **CRIANÇAS**

Não existem estudos adequados e bem controlados para documentar a segurança e a eficácia do donepezil nessa faixa etária.

## **IDOSOS**

Seu uso é indicado para essa faixa etária.



## **LABORATÓRIO**

Não foram observadas alterações significativas em variáveis laboratoriais hematológicas, renais ou hepáticas.<sup>2</sup>

Recomenda-se fazer um ECG prévio ao uso do fármaco. Embora existam métodos validados de dosagem do nível plasmático, sua relevância ainda não está estabelecida para a prática clínica.



## **PRECAUÇÕES**

1. Devido à sua ação farmacológica, os inibidores da colinesterase podem ter efeitos vagotônicos sobre a frequência cardíaca. Deve ser administrado com cautela em pacientes com distúrbios supraventriculares de condução ou que fazem uso concomitante de substâncias que reduzem de forma significativa a frequência cardíaca. Raramente, o uso de donepezil está associado a bradicardia grave e episódios de síncope.<sup>1</sup>
2. Sua administração requer cautela em pacientes com úlcera péptica ou sangramento gastrointestinal. Não é recomendado a indivíduos com obstrução gastrointestinal ou em recuperação de cirurgia do trato digestório.<sup>1</sup>
3. Deve ser usado com cautela em pacientes com história de convulsões.<sup>1</sup>
4. Deve ser utilizado com cautela em pacientes com história de asma ou DPOC graves, devido à sua ação colinomimética.<sup>1</sup>
5. O uso do donepezil não é recomendado a pacientes com obstrução urinária ou em recuperação de cirurgia de bexiga.<sup>1</sup>

6. Como é um inibidor da acetilcolinesterase, pode exacerbar os efeitos de relaxamento muscular da succinilcolina durante a anestesia.<sup>1</sup>
7. A presença de cirrose hepática alcoólica pode reduzir a depuração do donepezil.<sup>4</sup>
8. O donepezil pode causar perda de peso, principalmente quando utilizadas doses mais elevadas. Ter cautela ao administrar o medicamento a pacientes com baixo peso.<sup>4</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Shigeta M, Homma A. Donepezil for Alzheimer's disease: pharmacodynamic, pharmacokinetic, and clinical profiles. *CNS Drugs Rev.* 2001;7(4):353-68. PMID [11830754]
2. Cummings JL, Geldmacher D, Farlow M, Sabbagh M, Christensen D, Betz P. High-dose donepezil (23 mg/day) for the treatment of moderate and severe Alzheimer's disease: drug profile and clinical guidelines. *CNS Neurosci Ther.* 2013;19(5):294-301. PMID [23462265]
3. DailyMed [Internet]. Donepezil [capturado em 15 dez 2014]. Disponível em: <http://dailymed.nlm.nih.gov>
4. Sadock BJ, Sadock VA, Sussman N. Manual de farmacologia psiquiátrica de Kaplan & Sadock. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.
5. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD001190. PMID [16437430]
6. Winblad B, Black SE, Homma A, Schwam EM, Moline M, Xu Y, et al. Donepezil treatment in severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of three clinical trials. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(11):2577-87. PMID [19735164]
7. Malouf R, Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD004395. PMID [14974068]
8. Rodda J, Morgan S, Walker Z. Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine. *Int Psychogeriatr.* 2009;21(5):813-24. PMID [19538824]
9. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD006504. PMID [22419314]

10. Singh J, Kour K, Jayaram MB. Acetylcholinesterase inhibitors for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2012;1:CD007967. PMID [22258978].



# DOXEPINA

Obs.: Obtida somente em farmácias de manipulação.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A doxepina é uma amina terciária do grupo dos ADTs. É rápida e completamente absorvida por VO, com alta taxa de ligação proteica. O pico de concentração é atingido entre 2 e 8 horas após a ingestão. A meia-vida é de aproximadamente 6 a 17 horas, permitindo o uso de dose única diária. O fracionamento, no entanto, pode atenuar os efeitos colaterais. O metabólito ativo da doxepina, a desmetildoxepina, apresenta meia-vida de 51 horas. A doxepina sofre desmetilação (transformação da amina terciária em amina secundária) e hidroxilação (transformação em hidroximetabólitos) no fígado, sendo depois conjugada e excretada pelos rins. As isoenzimas CYP2D6 (hidroxilação) e CYP1A2, 3A4 e 2C19 (desmetilação) são responsáveis pelas duas fases da metabolização da doxepina. O fármaco ainda inibe a CYP2C19, mas o potencial dessa ação para produzir efeitos clínicos importantes é pequeno (p. ex., poderia haver aumento dos níveis séricos da fenitoína). Não inibe significativamente as demais isoenzimas.<sup>1,2</sup>

Diversos ensaios clínicos comprovam a eficácia da doxepina no tratamento do TDM.<sup>3-5</sup> É utilizada também no tratamento da insônia tanto em adultos quanto em idosos.<sup>6,7</sup> Em medicina, a doxepina foi empregada no tratamento da dor crônica e como terapia coadjuvante para úlcera péptica duodenal, devido à sua ação sobre os receptores  $H_1$  e  $H_2$ . Particularmente em dermatologia, sua eficácia foi comprovada no tratamento de dermatites atópicas, como antipruriginoso, tanto sob a forma de cp como sob a de cremes de uso tópico.

As doses recomendadas para tratamento da depressão variam entre 75 e 300 mg/dia.

Deve-se iniciar com 25 mg/dia, aumentando-se 25 mg a cada 2 dias, ou mais rapidamente, se houver boa tolerância, até se atingir uma dose entre 75 e 200 mg/dia, definida em função de efeitos colaterais, peso, idade, etc. A dose diária pode ser administrada em uma única vez à noite. Deve ser utilizada em 2 ou 3 doses para maior conforto do paciente, quando ocorrerem efeitos colaterais. Desse modo, evitam-se picos séricos elevados (não usar doses maiores que 150 mg em uma única tomada).



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A doxepina age inibindo a recaptção da noradrenalina e, em menor grau, da serotonina. Atua no sistema muscarínico, ligando-se aos receptores  $M_1$  e produzindo seus efeitos anticolinérgicos (possivelmente participante das ações antidepressivas). Age no sistema histaminérgico, por meio de ligação aos receptores  $H_1$ , além de ligar-se aos receptores serotoninérgicos  $5-HT_{1A}$  e  $5-HT_2$ . A ligação aos receptores  $5-HT_2$  pode, por hipótese, ter participação no efeito antidepressivo do fármaco. Liga-se, ainda, aos receptores  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ -adrenérgicos. Entre os heterocíclicos, é o mais anti-histamínico, o que justifica seu forte efeito sedativo.<sup>1,2</sup>

A doxepina bloqueia os canais de sódio, fato relacionado aos efeitos analgésicos do medicamento, ação que compartilha com os demais ADTs. O bloqueio dos canais de sódio também responde por parte de sua cardiotoxicidade.<sup>1,2</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* boca seca, constipação, ER, ganho de peso, hipotensão postural, sedação, sonolência, tontura, visão borrada.

*Menos comuns:* acatisia, agranulocitose, alopecia, alteração do paladar, amenorreia, aumento do apetite, calorões, cefaleia, ciclagem rápida, confusão, convulsão, coriza, *delirium*, desregulação da temperatura, diarreia, diminuição da libido, distonia, déficit



cognitivo, de atenção e de memória, dermatite esfoliativa, desrealização, edema, eosinofilia, eritema multiforme, fadiga, fissura por doces, fotossensibilidade cutânea, galactorreia, glaucoma (precipitação do), ginecomastia, hepatite, hipercinesia, hiperglicemia, hipoglicemia, icterícia, impotência, leucocitose, leucopenia, náusea, pesadelos, prurido, *rash* cutâneo, redução do limiar convulsivo, retenção urinária, ECEs, síndrome noradrenérgica precoce, prostatismo, sonhos bizarros, sonambulismo, sudorese, taquicardia, tiques, tremores finos, vertigem, virada maníaca, vômito, xerofthalmia.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ TDM;<sup>3-5</sup>
- ▶ insônia primária;<sup>6,7</sup>
- ▶ como antipruriginoso.

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ distímia;
- ▶ cessação do tabagismo;
- ▶ dor crônica;
- ▶ úlcera péptica duodenal;
- ▶ síndrome do intestino irritável.



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTAS**

- ▶ IAM recente (3 a 4 semanas);
- ▶ prostatismo ou retenção urinária;
- ▶ íleo paralítico;
- ▶ bloqueio de ramo;
- ▶ hipersensibilidade ao medicamento.

## RELATIVAS

- ▶ Uso concomitante de IMAOs;
- ▶ outras alterações na condução cardíaca;
- ▶ ICC;
- ▶ gravidez/lactação;
- ▶ convulsões;
- ▶ GAF;
- ▶ patologias da tireoide (hipertireoidismo ou hipotireoidismo, usando  $T_3$  ou  $T_4$ ), devido ao aumento do risco de efeitos cardiotóxicos.



## INTOXICAÇÃO

Doses maiores que 1 g são em geral tóxicas, e maiores que 2 g são potencialmente letais. A toxicidade sobre o sistema cardiocirculatório é o efeito adverso mais temido na intoxicação por ADTs e deriva dos efeitos do tipo quinidina.

A intoxicação aguda caracteriza-se por breve fase de excitação e inquietude, seguida de sonolência, confusão, torpor, ataxia, nistagmo, disartria, midríase, alucinações, *delirium*, contraturas musculares, íleo paralítico e convulsões tônico-clônicas, e pode evoluir rapidamente para o coma, muitas vezes com depressão respiratória, hipoxia, hiporreflexia, hipotermia, hipotensão e arritmias (taquicardia ventricular, FA, bloqueios e extrassístoles), podendo ocorrer óbito.

## MANEJO

Dependendo da gravidade do quadro de intoxicação, o paciente deve ser internado em serviço de emergência, com realização de ECG, dosagem do nível sérico de ADTs, além de medidas de suporte. Um intervalo QRS maior do que 10 segundos no ECG pode ser a principal indicação de *overdose*. Deve ser evitado o uso de APs, pois pode haver piora do estado confusional. Em caso de ingestão recente, pode ser feita lavagem gástrica, seguida do uso de carvão ativado. A indução de vômito é contraindicada. As primeiras 6 horas são as mais críticas; se não ocorrerem alterações de consciência e do ECG, hipotensão ou convulsões, o paciente pode ser transferido para uma unidade psiquiátrica.<sup>8</sup>



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Alguns estudos retrospectivos e relatos de caso associaram o uso de ADTs no primeiro trimestre de gestação ao surgimento de malformações em membros (redução do tamanho). No entanto, estudos em grandes populações e uma metanálise recente concluíram que não há relação significativa entre o uso de ADTs e essas malformações.<sup>9</sup> Não existem estudos que indiquem teratogênese por doxepina, seja em humanos seja em animais, embora não esteja comprovado que ela seja segura na gravidez.

Existem relatos de síndrome de retirada – irritabilidade, convulsões, hipotonia, taquipneia, taquicardia, cianose, dificuldade respiratória e de sucção – em recém-nascidos de mães expostas a ADTs. Não há associação entre o uso dessa classe de medicamentos e o déficit no desenvolvimento neuropsicomotor. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Relatos e estudos apontam que a presença de ADTs e/ou seus metabólitos ativos é baixa no leite materno. Alguns estudos, entretanto, demonstram que o metabólito ativo da doxepina apresenta meia-vida longa, podendo ocorrer acúmulo no lactente, provocando sonolência e depressão respiratória. Caso seu uso seja indispensável, suspender o aleitamento.<sup>10</sup>

## **CRIANÇAS**

Não há indicação clara da doxepina para o uso psiquiátrico nessa faixa etária.

## IDOSOS

A doxepina deve ser utilizada com cautela em idosos com impulsividade e prejuízo de memória, devido ao risco de *overdose* deliberada ou acidental. Como é um fármaco com ações anticolinérgicas pronunciadas, os maiores riscos são produzir hipotensão postural, retenção urinária por hipertrofia de próstata e *delirium*, pois os idosos são muito sensíveis aos efeitos colaterais.



## LABORATÓRIO

Efeitos favoráveis ocorrem, em geral, com níveis entre 100 e 250 ng/mL de doxepina. A coleta do sangue para dosagem deve ser realizada de 10 a 14 horas após a última dose do dia anterior, antes da primeira dose do dia da coleta. O paciente deve estar em dose estável por 5 dias. Doses acima de 500 ng/mL podem envolver risco de cardiotoxicidade e revelar um paciente com metabolização lenta. A dosagem sérica pode ser feita sempre que a resposta clínica não for a esperada, em razão de reações adversas fora do habitual, em casos de intoxicação, em crianças e em idosos.



## PRECAUÇÕES

1. Alertar o paciente quanto ao fato de que a doxepina pode causar hipotensão, que é mais grave ao levantar pela manhã. Da mesma forma, lembrar que ela pode reduzir a atenção e os reflexos. Tomar cuidado com atividades que exijam reflexos rápidos (operar máquinas, dirigir carro).
2. Evitar exposição demasiada ao sol. Podem ocorrer reações por fotossensibilidade.
3. Fazer ECG sempre que houver necessidade de usar doses altas em idosos, crianças e pessoas com suspeita de doença cardíaca.
4. Pode agravar os sintomas psicóticos em pessoas com esquizofrenia. Nesse caso,



reduzir a dose da doxepina e acrescentar ou aumentar a de um AP.

5. Não há consenso se os antidepressivos devem ser retirados antes do uso de ECT. Entretanto, há preferência por sua retirada prévia, o que pode reduzir eventuais riscos e permitir melhor observação do efeito das duas estratégias.
6. Não há necessidade de suspender a doxepina antes de anestesia.
7. Os ADTs podem estar relacionados a casos graves de hepatite, principalmente a desipramina e a imipramina. Deve-se estar atento a sinais de comprometimento hepático e, no caso de hepatite, retirar o fármaco e não reintroduzi-lo mais.
8. Em crianças, em adolescentes e em adultos jovens, deve-se monitorar cuidadosamente o risco de comportamento suicida, sobretudo no início do tratamento.

## REFERÊNCIAS

1. Pinder RM, Brogden RN, Speigt TM, Avery GS. Doxepin up-to-date: a review of its pharmacological properties and efficacy with particular reference to depression. *Drugs*. 1977;13(3):161-218. PMID [321205]
2. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol*. 2007;151(6):737-48. PMID [17471183]
3. Marttila M, Jaaskelainen J, Jarvi R, Romanov M, Miettinen E, Sorri P, et al. A double-blind study comparing the efficacy and tolerability of mirtazapine and doxepin in patients with major depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1995;5(4):441-6. PMID [8998395]
4. Sandor P, Baker B, Irvine J, Dorian P, McKessok D, Mendlowitz S. Effectiveness of fluoxetine and doxepin in treatment of melancholia in depressed patients. *Depress Anxiety*. 1998;7(2):69-72. PMID [9614594]
5. Dunner DL, Conh JB, Walshe T 3rd, Cohn CK, Feighner JP, Fieve RR, et al. Two combined, multicenter double-blind studies of paroxetine and doxepin in geriatric patients with major depression. *J Clin Psychiatry*. 1992;53: Suppl 57-60. PMID [1531827]
6. Hajak G, Rodenbeck A, Voderholzer U, Riemann D, Cohrs S, Hohagen F, , et al. Doxepin in the treatment of primary insomnia: a placebo-controlled, double-blind, polysomnographic study. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(6):453-63. PMID [11465523]
7. Scharf M, Rogowski R, Hull S, Cohn M, Mayleben D, Feldman N, et al. Efficacy and safety of doxepin 1 mg, 3 mg, and 6 mg in elderly patients with primary insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychiatry*. 2008;

69(10):1557-64. PMID [19192438]

8. Woolf AD, Erdman AR, Nelson LS, Caravati EM, Cobaugh DJ, et al. Tricyclic antidepressant poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2007;45(3):203-33. PMID [17453872]

9. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry*. 1996;153(5):592-606. PMID [8615404]

10. Wisner KL, Perel JM, Wheeler SB. Antidepressant treatment during breast-feeding. *Am J Psychiatry*. 1996;153(9):1132-7. PMID [8379562]



# DROPERIDOL



**DROPERDAL**

1 mL/2,5 mg

## **DROPERDAL (LAB. CRISTÁLIA)**

- ▶ Embalagens com 50 ampolas de 1 mL a 2,5 mg/mL.

## **NILPERIDOL (LAB. CRISTÁLIA)**

- Caixas com 50 ampolas de 2 mL com 785 mg/mL de citrato de fentanil + 2,5 mg/mL de droperidol.



### **FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR**

O droperidol pertence ao grupo das butirofenonas e só está disponível na forma parenteral. Tem rápido início de ação: de 3 a 10 minutos após uso IM, com pico em 30 minutos, persistindo os efeitos por 2 a 4 horas. A hipovigilância pode persistir por até 12 horas. A meia-vida é de aproximadamente 2 horas. Liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (85 a 90%). Sua metabolização é hepática, e sua excreção, renal. Seu uso psiquiátrico limita-se a situações emergenciais em pacientes com agitação psicomotora grave. Em 2001, a FDA emitiu alerta para o risco de morte súbita, recomendando realização de ECG em pacientes candidatos ao uso do fármaco, mas seu uso em unidades de emergência como sedativo persistiu sustentado por estudos favoráveis quanto à sua eficácia e à segurança.<sup>1,2</sup> A dose média habitual é de 2,5 a 10 mg IM na agitação psicomotora. O uso IV também é descrito na literatura. Em crianças, recomenda-se de 0,5 a 1 mg ao dia.<sup>3</sup>



### **FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO**

O droperidol caracteriza-se pelo antagonismo dopaminérgico intenso, demonstrando poucos efeitos antimuscarínicos, anti-histaminérgicos e antiadrenérgicos. Comparado ao haloperidol, apresenta menor atividade na via nigroestriatal, início de ação mais rápido, menor duração do efeito AP e maior potencial sedativo.<sup>4</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* disartria, hipotensão, sedação, tontura.

*Menos comuns:* acatisia, agitação, alteração do ECG, amenorreia, anafilaxia, anorgasmia, arritmias, boca seca, broncoespasmo, câibras, constipação, convulsão, crises oculogíricas, diminuição da libido, discinesia tardia, distonia, ER, ECEs, galactorreia, ginecomastia, parkinsonismo, *rash* cutâneo, retenção urinária, rigidez muscular, SNM, taquicardia, tremores finos, visão borrada.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios.<sup>5</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ sedação pré-anestésica;
- ▶ episódios psicóticos com agressividade e agitação;<sup>3</sup>
- ▶ tratamento agudo da enxaqueca.<sup>6</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Intervalo QT prolongado.



## INTOXICAÇÃO

Sedação, agitação, confusão, desorientação, convulsões, rigidez muscular, sialorreia, hipertonia, febre, ECES, coma.

Utilizar medidas de suporte e combate aos efeitos adversos: anticolinérgicos; hidratação; respiração assistida, se necessário; aquecimento do corpo; e observação por pelo menos 24 horas.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Em gestantes, o droperidol foi estudado para tratamento de hiperêmese gravídica e como sedação pré-anestésica para cesarianas. Em tais casos, não há relato de teratogênese ou de efeitos adversos para o neonato.<sup>7</sup> Categoria C da FDA.



## **LACTAÇÃO**

As butirofenonas são excretadas no leite, e, por isso, recomenda-se evitar a amamentação durante sua administração.

## CRIANÇAS

Não foi estabelecida segurança para o uso de droperidol em crianças com menos de 2 anos. Sua administração foi descrita em crianças com agitação grave.<sup>8</sup>



## PRECAUÇÕES

1. Alertar o paciente para que tenha cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, pois seus reflexos e sua atenção sofrem diminuição com o droperidol.
2. Deve-se evitar o uso associado de álcool ou de outros depressores do SNC, pois ocorre potencialização dos efeitos sedativos.
3. Evitar o uso do droperidol com IMAOs. Pode ocorrer potencialização dos efeitos hipotensores.
4. Usar cuidadosamente em portadores de cardiopatias, em pacientes em uso de outros medicamentos que prolongam o intervalo QT e naqueles com desequilíbrio hidreletrolítico.
5. Em situações de comprometimento renal, doses menores são recomendadas, pois 75% da excreção dos metabólitos do fármaco ocorre pelos rins.

## REFERÊNCIAS

1. Isbister GK, Calver LA, Page CB, Stokes B, Bryant JL, Downes MA. Randomized controlled trial of intramuscular droperidol *versus* midazolam for violence and acute behavioral disturbance: the DORM Study. *Ann Emerg Med*. 2010;56(4):392-401. PMID [20868907]
2. Mullins M, Van Zwieten K, Blunt JR. Unexpected cardiovascular deaths are rare with therapeutic doses of droperidol. *Am J Emerg Med*. 2004;22(1):27-8. PMID [14724874]
3. Cure S, Rathbone J, Carpenter S. Droperidol for acute psychosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD002830. PMID [15495037]
4. Baldessarini RJ, Tarazi FI. Pharmacotherapy of psychosis and mania. In: Brunton LL, editor. *Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics*. 11th ed. New

York: McGraw-Hill; 2006.

5. Schaub I, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Low-dose droperidol ( $\leq 1$  mg or  $\leq 15$   $\mu\text{g kg}^{-1}$ ) for the prevention of postoperative nausea and vomiting in adults: quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Anaesthesiol*. 2012;29(6):286-94. PMID [22488335]
6. Faine B, Hogrefe C, Van Heukelon J, Smelser L. Treating primary headaches in the ED: can droperidol regain its role? *Am J Emerg Med*. 2012;30(7):1255-62. PMID [22030187]
7. Nageotte MP, Briggs GG, Towers CV, Asrat T. Droperidol and diphenhydramine in the management of hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(6):1801-5. PMID [8678143]
8. Sorrentino A. Chemical restraints for the agitated, violent, or psychotic pediatric patient in the emergency department: controversies and recommendations. *Curr Opin Pediatr*. 2004;16(2):201-5. PMID [15021203]



**DULOXETINA**



**CYMBI**

30 mg

## **CYMBALTA (LAB. LILLY)**

- ▶ Caixas com 7 cápsulas de 30 ou 60 mg;
- ▶ caixas com 14 cápsulas de 30 ou 60 mg;
- ▶ caixas com 28 cápsulas de 60 mg.

## **CYMBI (LAB. EMS SIGMA PHARMA)**

- ▶ Caixas com 7 cápsulas de 30 mg;
- ▶ caixas com 30 cápsulas de 30 ou 60 mg.

## **DULORGRAN (LAB. LEGRAND PHARMA)**

- ▶ Caixas com 7, 15 ou 30 cápsulas de 30 mg;
- ▶ caixas com 30 cápsulas de 60 mg.

## **NEULOX (LAB. NOVA QUÍMICA)**

- ▶ Caixas com 7 ou 15 cápsulas de 30 mg;
- ▶ caixas com 30 cápsulas de 60 mg.



## VELIJA (LAB. LIBBS)

- Caixas com 10 ou 30 cápsulas de 30 mg;
- caixas com 30 cápsulas de 60 mg.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A duloxetina é um IRSN. Foi sintetizada na década de 1980, mas só foi aprovada pela FDA para uso no TDM e na neuropatia diabética no segundo semestre de 2004.<sup>1</sup>

A duloxetina é rapidamente absorvida, e essa absorção não é modificada com a ingestão de alimentos. Sua meia-vida é de 12 horas. Atinge equilíbrio de concentração plasmática (*steady-state*) após 3 dias de administração diária por VO.<sup>1-3</sup> Apresenta farmacocinética linear, ou seja, sua concentração plasmática aumenta linearmente com a elevação das doses. É metabolizada extensamente pelo fígado e excretada por via renal.<sup>3</sup> É metabolizada pelos citocromos P450 1A2 e 2D6.<sup>1</sup> Inibe a CYP2D6 de forma potente; portanto, pode interferir no metabolismo de outros fármacos, como a desipramina, aumentando seus níveis séricos. O grau de inibição dessa enzima é maior do que o causado pela sertralina e menor do que aquele promovido pela paroxetina.<sup>1</sup> A interrupção abrupta da duloxetina pode ocasionar efeitos de descontinuação semelhantes aos que ocorrem com inibidores seletivos e outros inibidores duplos (mal-estar, náusea, cefaleia, tontura, parestesias, aumento da PA). Na maioria dos casos, os efeitos são descritos como leves a moderados. É recomendada redução gradual da dose em um período mínimo de 2 semanas.<sup>4</sup>

A duloxetina é aprovada pela FDA para uso no TDM, na neuropatia diabética, no TAG e na fibromialgia. Para o tratamento da depressão, as doses variam de 60 a 120 mg. Sua eficácia no tratamento dos episódios depressivos leves e moderados é comparada à dos IRSRs. No entanto, alguns estudos mostram que, para depressões graves, a duloxetina em doses de 120 mg é mais eficaz do que os IRSRs.<sup>1</sup> Doses superiores a 120 mg podem causar aumento da PA e, portanto, devem ser evitadas. As doses usadas no tratamento do TAG são semelhantes às empregadas na depressão.<sup>1</sup>

Além do efeito antidepressivo, a duloxetina apresenta ação analgésica. Em doses de 60 a 120 mg, tem evidências bem estabelecidas para uso na neuropatia diabética. As evidências de melhora da dor na fibromialgia e dos sintomas dolorosos associados à

depressão ainda não são tão consistentes.<sup>5</sup>

A duloxetine também é utilizada no tratamento da incontinência urinária de esforço, com redução dose-dependente da frequência dos episódios. A dose recomendada é de 20 a 80 mg/dia.<sup>6</sup>

Em geral, são recomendadas doses iniciais de 20 a 30 mg/dia. Após 3 a 4 dias, deve-se aumentar a dose para 60 mg/dia. Alguns pacientes apresentam menor ocorrência de náuseas quando utilizam a dose fracionada. Em doses acima de 60 mg, o ganho terapêutico não está bem estabelecido.<sup>1</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Em doses de 60 a 120 mg/dia, a duloxetine é um inibidor duplo de serotonina e noradrenalina. No entanto, a inibição não pode ser considerada balanceada. Em doses de 60 mg, a duloxetine tem ação serotoninérgica. A partir dessa dose, começa a bloquear a recaptação de noradrenalina, mas é somente com 120 mg/dia que a ação noradrenérgica tem efeito fisiológico claro.<sup>1</sup> Inibe fracamente a recaptação de dopamina e não apresenta afinidade significativa por receptores muscarínicos, histaminérgicos,  $\beta$ -adrenérgicos, dopaminérgicos  $D_2$ , serotoninérgicos e opioides.<sup>3</sup> Potencializa as vias descendentes inibitórias da dor no SNC, responsável por sua ação de inibição da dor. Potencializa também a ação glutamatérgica excitatória na medula, facilitando a contração do esfíncter uretral. Esse é o mecanismo proposto para a ação da duloxetine no tratamento da incontinência urinária de esforço.<sup>1</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* sonolência, fadiga, náusea, boca seca, vômito, redução de apetite e sudorese noturna.

*Menos comuns:* acatisia, alteração da função hepática, agitação, anorexia, astenia, aumento da PA (dose-dependente), bruxismo, cefaleia, constipação, convulsões, diarreia, efeitos sexuais, hiper-hidrose, hiponatremia, hipotensão postural, insônia, *rash* cutâneo, retenção urinária (principalmente em idosos do sexo masculino), síncope, tontura, tremor.<sup>1,5</sup>



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ TDM;<sup>1,7</sup>
- ▶ fibromialgia;<sup>5</sup>
- ▶ TAG;<sup>1</sup>
- ▶ dor crônica;<sup>1</sup>
- ▶ dor neuropática periférica em diabéticos.<sup>4,5</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ incontinência urinária de esforço;<sup>1,6</sup>
- ▶ TDAH em adolescentes e adultos.



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTAS**

- ▶ Em pacientes com hipersensibilidade ao fármaco;
- ▶ insuficiência hepática, renal e/ou cardíaca grave;
- ▶ pacientes em uso atual ou recente de IMAOs;
- ▶ glaucoma de ângulo estreito não controlado.



### **INTOXICAÇÃO**

Não há relatos de intoxicação com esse fármaco.



### **SITUAÇÕES ESPECIAIS**

## **GRAVIDEZ**

Achados em animais indicam que o uso de duloxetina durante a gestação produz redução do peso ao nascer. Resultados preliminares apontam que a duloxetina não aumenta o risco de malformações.<sup>8</sup> Com base em informações de outros ISRSs e inibidores duplos, considera-se que a duloxetina tem o potencial de produzir alterações neonatais transitórias. Como ainda não existem estudos adequados e bem controlados sobre o uso específico da duloxetina na gestação, recomenda-se utilizar essa substância somente se os benefícios superarem os riscos. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

A dose estimada recebida pelo lactente em relação à dose materna é significativamente menor que 10%; no entanto, como ainda não existem estudos que comprovem a segurança em lactentes, seu uso durante a amamentação não é recomendado.<sup>4</sup>

## **CRIANÇAS**

Um estudo aberto mostrou que a duloxetina é bem tolerada por pacientes deprimidos entre 7 e 17 anos, mas houve aumento clinicamente significativo da PA. Não é necessário ajuste de dose por peso.<sup>9</sup>

## **IDOSOS**

Alguns estudos mostram que a duloxetina é segura e bem tolerada por idosos com TDM.<sup>10</sup> Não é necessário ajuste de dose em razão da idade. Entretanto, como na prescrição de qualquer outra substância, deve-se ter cautela com essa população.<sup>1,4</sup>



## **LABORATÓRIO**

Não há necessidade de dosagem dos níveis séricos, pois a duloxetina não apresenta interferência clínica significativa na função cardiológica nem em exames laboratoriais.<sup>3</sup> É recomendado o acompanhamento da função hepática em pacientes que apresentam doença hepática preexistente, pois a duloxetina pode causar aumento das enzimas hepáticas em até 3 vezes o normal.<sup>1</sup>



## **PRECAUÇÕES**

1. Doses de duloxetina maiores que 120 mg/dia podem causar hipertensão, portanto, devem ser evitadas. Monitorar a PA antes e durante o tratamento.<sup>4</sup>
2. A interrupção abrupta da duloxetina pode causar síndrome de retirada semelhante à que ocorre com a venlafaxina (mal-estar, náusea, cefaleia, tontura, parestesias, aumento da PA), razão pela qual o medicamento deve ser retirado gradualmente. Recomenda-se diminuir 30 mg por semana para evitar tais sintomas.<sup>9</sup>
3. Existem poucos estudos sobre o uso da duloxetina em pacientes com história de convulsões. Alguns dados preliminares têm demonstrado aumento do risco convulsivo com o uso desse medicamento. Assim, deve-se ter cautela ao prescrever duloxetina a pacientes com história de convulsões.<sup>4</sup>
4. Devido ao relato de alterações hepáticas importantes com o uso da duloxetina, deve-se monitorar cuidadosamente a função hepática em pacientes com história de hepatopatia. Descontinuar o uso se houver icterícia ou outras evidências de



alterações hepáticas significativas.<sup>4</sup>

5. A duloxetina pode aumentar o risco de sangramentos. Advertir os pacientes quanto ao uso concomitante de AINEs, aspirina e outros medicamentos que possam interferir na coagulação.<sup>4</sup>
6. A duloxetina é contraindicada a pacientes que estejam utilizando IMAOs, devido ao risco de crises hipertensivas, síndrome serotoninérgica ou SNM. Pacientes em uso de IMAOs devem suspendê-los pelo menos 2 semanas antes de utilizar a duloxetina, e esta deve ser interrompida pelo menos 5 dias antes de iniciar o uso de IMAOs.

## REFERÊNCIAS

1. Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. The American Psychiatric Publishing textbook of psychopharmacology. 4th ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2009.
2. Karpa KD, Cavanaugh JE, Lakoski JM. Duloxetine pharmacology: profile of a dual monoamine modulator. CNS Drug Rev. 2002;8(4):361-76. PMID [12481192]
3. Sharma A, Goldberg MJ, Cerimele BJ. Pharmacokinetics and safety of duloxetine, a dual-serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. J Clin Pharmacol. 2000;40(2):161-7. PMID [10664922].
4. DailyMed [Internet].[capturado em 15 dez 2014]. Disponível em: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed>
5. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;1:CD007115. PMID [24385423]
6. Mariappan P, Alhasso A, Ballantyne Z, Grant A, N'Dow J. Duloxetine, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) for the treatment of stress urinary incontinence: a systematic review. Eur Urol. 2007; 51(1):67-74. PMID [17014950]
7. Hudson JI, Wohlreich MM, Kajdasz DK, Mallinckrodt CH, Watkin JG, Martynov OV. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of major depressive disorder: analysis of pooled data from eight placebo-controlled clinical trials. Hum Psychopharmacol. 2005;20(5):327-41. PMID [15912562]
8. Einarson A, Smart K, Vial T, Diav-Citrin O, Yates L, Stephens S, et al. Rates of major malformations in infants following exposure to duloxetine during pregnancy: a preliminary report. J Clin Psychiatry. 2012;73(11):1471. [PMID 23218163]
9. Prakash A, Lobo E, Kratochvil CJ, Tamura RN, Pangallo BA, Bullok KE, et al. An open-label safety and pharmacokinetics study of duloxetine in pediatric patients with

major depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2012;22(1):48-55. PMID [22251023]

10. Oakes TM, Katona C, Liu P, Robinson M, Raskin J, Greist JH. Safety and tolerability of duloxetine in elderly patients with major depressive disorder: a pooled analysis of two placebo-controlled studies. *Int Clin Psychopharmacol.* 2013;28(1):1-11. PMID [23138080]



**ESCITALOPRAM**



**ESC**  
10 mg



**ESC**  
20 mg



**ESCILEX**  
10 mg



**ESPRAN**  
10 mg



**EXODUS**  
10 mg



**EXODUS**  
25 mg/mL



**LEXAPRO**  
10 mg



**LEXAPRO**  
15 mg



**LEXAPRO**  
20 mg/mL



**RECONTER**  
10 mg



**RECONTER**  
20 mg



**SEDOPAN**  
10 mg

## **ESC (LAB. EUROFARMA)**

- ▶ Caixas com 15 ou 30 comprimidos de 10 ou 20 mg.

## **ESCILEX (LAB. EMS SIGMA PHARMA)**

- ▶ Caixas com 7, 15, 30 ou 60 comprimidos de 10 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 20 mg.

## **ESCIP (LAB. GEOLAB)**

- ▶ Caixas com 14, 15, 28, 30, 56 ou 60 comprimidos de 10 ou 20 mg;
- ▶ frascos com 15 mL de solução oral com 20 mg/mL.

## **OXALATO DE ESCITALOPRAM (LAB. RANBAXY)**

► Caixas com 14 ou 28 comprimidos de 10 mg.



## **OXALATO DE ESCITALOPRAM (LAB. BIOSINTÉTICA, ACHÉ)**

- ▶ Caixas com 15 ou 30 comprimidos de 10 mg;
- ▶ caixas com 7 comprimidos de 15 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 20 mg;
- ▶ frascos com 15 mL de solução oral a 20 mg/mL.

## **OXALATO DE ESCITALOPRAM (LAB. EUROFARMA)**

- ▶ Caixas com 30 comprimidos de 10 ou 20 mg.

## **ESCITALOPRAM (LAB. GEOLAB)**

- ▶ Caixas com 14, 15, 28, 30, 56 ou 60 comprimidos de 10 ou 20 mg;
- ▶ frascos com 15 mL de solução oral a 20 mg/mL.

## **OXALATO DE ESCITALOPRAM (LAB. EMS, GERMED)**

- ▶ Caixas com 30 ou 60 comprimidos de 10 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 20 mg.

## **OXALATO DE ESCITALOPRAM (LAB. LEGRAND, TORRENT)**

► Caixas com 30 comprimidos de 10 mg.

## **OXALATO DE ESCITALOPRAM (LAB. TKS)**

► Caixas com 14 ou 28 comprimidos de 10 ou 20 mg.

## **ESPRAN (LAB. TORRENT)**

► Caixas com 10 ou 30 comprimidos de 10 mg.

## **ESTALOX (LAB. LEGRAND)**

- ▶ Caixas com 7 ou 30 comprimidos de 10 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 20 mg.



## **EXODUS (LAB. ACHÉ)**

- ▶ Caixas com 7, 15, 30 ou 60 comprimidos de 10 mg;
- ▶ caixas com 7 e 30 comprimidos de 15 mg;
- ▶ caixas com 7, 15 ou 30 comprimidos de 20 mg.

## **LEXAPRO (LAB. LUNDBECK)**

- ▶ Caixas com 7, 14 ou 28 comprimidos de 10 ou 15 mg;
- ▶ caixas com 14 ou 28 comprimidos de 20 mg;
- ▶ frascos de 15 ou 28 mL com 20 mg/mL.

## **NEUOPRAM (LAB. EMS)**

- ▶ Caixas com 7, 30 ou 60 comprimidos de 10 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 20 mg.

## **NEXIPRAM (LAB. TKS FARMACÊUTICA)**

► Caixas com 14 ou 28 comprimidos de 10 ou 20 mg.

## **RECONTER (LAB. LIBBS)**

- ▶ Caixas com 10 ou 30 comprimidos de 10 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 20 mg.

## **SCITALAX (LAB. RANBAXY)**

► Caixas com 14 ou 28 comprimidos de 10 mg.

## **SEDOPAN (LAB. ASPEN PHARMA)**

► Caixas com 10 ou 30 comprimidos de 10 mg.

## **SEROLEX (LAB. GERMED)**

- ▶ Caixas com 7 ou 30 comprimidos de 10 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 20 mg.



## **VIDAPRAM (LAB. ASTRAZENECA)**

► Caixas com 10, 15 ou 30 comprimidos de 10 mg.



### **FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR**

O escitalopram é rapidamente absorvido por VO, alcançando  $C_{\text{máx}}$  cerca de 4 horas após a ingestão. A meia-vida de eliminação é de 27 a 32 horas, o que permite a administração em dose única diária. Os parâmetros farmacocinéticos indicam que 10 mg de escitalopram são bioequivalentes a 20 mg de citalopram em relação às concentrações plasmáticas. Não há diferença significativa entre esses medicamentos em relação à excreção renal. Os níveis séricos aumentam proporcionalmente à elevação da dose em doses entre 10 e 30 mg. É biotransformado hepaticamente em seu metabólito desmetilado (S-desmetilcitalopram). Tem baixa probabilidade de interações farmacocinéticas clinicamente relevantes.

O escitalopram mostrou-se eficaz no tratamento e na prevenção de recaída/recorrência do TDM, do TP, do TAG, da TAS e do TOC.<sup>1-3</sup> Diversos estudos também indicam que sua eficácia é equivalente ou maior do que a de outros antidepressivos, inclusive citalopram.<sup>1-4</sup> Uma metanálise comparou o escitalopram com antidepressivos de diferentes classes no tratamento da fase aguda do TDM e evidenciou que o escitalopram foi mais eficaz quando comparado a citalopram e fluoxetina e mais tolerável que a duloxetina.<sup>2</sup>

Recentemente, o escitalopram tem sido associado a um pequeno prolongamento dose-dependente do intervalo QT.<sup>5,6</sup> Há relatos de caso de prolongamento do intervalo QT e casos de arritmias ventriculares, principalmente em pacientes do sexo feminino, com hipocalcemia e com prolongamento do intervalo QT prévio ou com outras doenças cardíacas.<sup>5</sup> Apesar de a FDA ainda não sugerir nenhuma restrição de dose, a MHRA, do Reino Unido, já recomenda doses até 20 mg/dia para adultos e até 10 mg/dia para idosos acima de 65 anos e pacientes com insuficiência hepática.

A dose habitual é de 10 mg/dia. Dependendo da resposta, pode-se aumentá-la para até 20 mg/dia. Sugere-se iniciar com 5 mg/dia, na primeira semana, antes de aumentar para 10 mg/dia, principalmente para pacientes com TP ou outros transtornos de ansiedade, os quais podem apresentar ansiedade paradoxal no início do tratamento.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O escitalopram é um ISRS de afinidade alta pelo sítio de ligação primário do transportador de serotonina. Ele também se liga a um sítio alostérico nesse transportador que potencializa sua ligação ao sítio primário, o que resulta em uma inibição da recaptação de serotonina mais eficaz. Não tem afinidade, ou esta é muito baixa, com diversos receptores, tais como 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, dopaminérgicos D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>,  $\alpha$ <sub>1</sub> e  $\alpha$ <sub>2</sub>,  $\beta$ -adrenérgicos, histaminérgico H<sub>1</sub>, muscarínicos, colinérgicos, BZDs e opioides. O escitalopram é o enantiômero S do racemato (citalopram), ao qual é atribuída a atividade terapêutica.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* náusea, boca seca, coriza, diminuição ou aumento do apetite, inquietude, redução da libido, disfunção ejaculatória e/ou erétil, anorgasmia em mulheres, insônia, sonolência, sudorese, tremores, vômito.

*Menos comuns:* agitação, alopecia, alterações no paladar, ansiedade, bruxismo, cansaço, diarreia, distúrbios visuais, edema, epistaxe, hemorragia gastrointestinal, irritação, mialgia, midríase, parestesias, perda ou ganho de peso, taquicardia, tontura, urticária.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ TDM;<sup>1-3</sup>
- ▶ TP;<sup>3</sup>
- ▶ TAG;<sup>3</sup>
- ▶ TAS;<sup>3</sup>
- ▶ TOC.

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ depressão na adolescência;<sup>7</sup>
- ▶ TEPT;<sup>8</sup>
- ▶ prevenção de depressão pós-AVC;
- ▶ TAS na infância e na adolescência;<sup>9</sup>
- ▶ transtorno depressivo persistente (distímia);
- ▶ transtorno disfórico pré-menstrual;
- ▶ dor lombar crônica;
- ▶ profilaxia da enxaqueca;
- ▶ tricotilomania;
- ▶ transtorno do jogo;
- ▶ transtorno dismórfico corporal;
- ▶ EP;
- ▶ depressão bipolar.



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade à substância ativa ou a algum componente da fórmula;
- ▶ não deve ser utilizado em pacientes com síndrome congênita do QT longo;
- ▶ o uso associado a outros medicamentos que causem o prolongamento do intervalo QT é contraindicado;
- ▶ o tratamento concomitante com IMAOs ou com pimozida é contraindicado.



## INTOXICAÇÃO

Doses de até 190 mg foram ingeridas, mas não houve ocorrência de sintomas graves. As características farmacológicas gerais, farmacocinéticas e toxicológicas do escitalopram e do citalopram são similares, e, assim, acredita-se que a superdosagem resulte em sintomas semelhantes aos observados com a *overdose* do citalopram. Doses superiores a 600 mg de citalopram ocasionaram tontura, tremores, agitação, sonolência, taquicardia, alterações não específicas no ECG, depressão respiratória, vômito, rabdomiólise, hipocalemia, acidose metabólica e convulsões.

Em caso de *overdose*, não há antídoto específico. Deve-se manter a viabilidade das vias aéreas, assegurando oxigenação e ventilação adequadas. Realizar uma lavagem gástrica após a ingestão, assim que possível. Recomenda-se monitorar os sinais cardíacos e vitais, bem como realizar as medidas de suporte gerais.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Apesar de experimentos com animais indicarem que o escitalopram não está associado a malformações congênitas, há carência de estudos em populações clínicas.

Uma revisão recente sugeriu que o escitalopram pode ser considerado uma escolha relativamente segura durante a gestação.<sup>10</sup> A ocorrência de malformações congênitas ocorreu dentro do que seria esperado em mulheres sem exposição a medicamentos durante a gravidez. Assim como outros ISRSs, o uso de escitalopram na gestação está associado a complicações perinatais, como baixo peso ao nascer e maior taxa de abortamentos. Os riscos e benefícios para o feto devem ser avaliados cuidadosamente antes do uso. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

É excretado no leite materno, e há apenas alguns casos avaliando seu uso durante a amamentação. Não foram observados eventos adversos nos 16 casos em que o escitalopram foi utilizado durante a lactação. Em função da escassez de estudos, ainda não se pode ter uma conclusão definitiva em relação à segurança do uso de escitalopram por lactantes.<sup>10</sup>

## **CRIANÇAS**

Há poucos estudos avaliando o escitalopram nessa população. Um ensaio demonstrou sua eficácia no tratamento do TDM em adolescentes, mas não em crianças.<sup>7</sup> Em um ensaio aberto com crianças e adolescentes com TAS, o escitalopram foi eficaz e bem tolerado.<sup>9</sup> Pensamentos suicidas, tentativas de suicídio e hostilidade foram frequentemente observados em estudos clínicos com crianças e adolescentes tratados com antidepressivos comparados àqueles tratados com placebo. Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quanto ao aparecimento de sintomas suicidas.

## IDOSOS

Os idosos costumam necessitar de doses mais baixas. Sugere-se iniciar com 5 mg/dia e apenas aumentar a dose para 10 mg/dia se não ocorrer resposta após 6 a 8 semanas. A dose máxima em idosos é de 10 mg/dia.



## LABORATÓRIO

Não há dados na literatura a respeito da relação entre os níveis séricos do escitalopram e a resposta clínica, bem como sobre eventuais interferências em exames ou testes de laboratório.



## PRECAUÇÕES

1. Não é recomendada a associação do escitalopram com os IMAOs, e deve-se aguardar o prazo de 14 dias após a retirada de um IMAO para iniciar o escitalopram.
2. Ao interromper o tratamento, deve-se reduzir a dose gradualmente durante 1 a 2 semanas, para evitar sintomas de descontinuação.
3. Em crianças, adolescentes e adultos jovens, deve-se monitorar cuidadosamente o risco de comportamento suicida, sobretudo no início do tratamento.
4. Tendo em vista relatos de sangramentos anormais com o uso dos ISRSs, recomenda-se cautela a pacientes que estejam utilizando escitalopram com outros medicamentos que alterem a função plaquetária e a pacientes com risco de hemorragias.
5. O escitalopram está associado a um prolongamento dose-dependente do intervalo QT.
6. Aconselha-se cautela a pacientes com alto risco de desenvolvimento de *torsades*



*de pointes*, tais como aqueles com insuficiência cardíaca não compensada, que sofreram IAM recente, que apresentam bradiarritmia ou com predisposição a hipocalcemia ou hipomagnesemia, seja devido a outras doenças, seja devido ao uso de medicamentos.

7. Os pacientes devem ser orientados a procurar atendimento médico imediato caso apresentem alterações de frequência ou ritmo cardíaco enquanto estiverem utilizando o escitalopram.

## REFERÊNCIAS

1. Kennedy SH, Andersen HF, Thase ME. Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(1):161-75. PMID [19210149]
2. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, et al. Escitalopram versus other antidepressants agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;15(2):CD006532. PMID [19370639]
3. Höschl C, Svestka J. Escitalopram for the treatment of major depression and anxiety disorders. *Expert Rev Neurother.* 2008;8(4):537-52. PMID [18416657]
4. Montgomery S, Hansen T, Kasper S. Efficacy of escitalopram compared to citalopram: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011;14(2):261-8. PMID [20875220]
5. Howland RH. A question about the potential cardiac toxicity of escitalopram. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2012;50(40):17-20. PMID [22421011]
6. Castro VM, Clements CC, Murphy SN, Gainer VS, Slater MF, Weilburg JB, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ.* 2013;346:f288. PMID [23360890]
7. Wagner KD, Jonas J, Findling RL, Ventura D, Saikali K. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45(3):280-8. PMID [16540812]
8. Robert S, Hamner MB, Ulmer HG, Lorberbaum JP, Durkalski VL. Open-label trial of escitalopram in the treatment of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(10):1522-6. PMID [17107242]
9. Isolan L, Pheula G, Salum GA Jr, Oswald S, Rohde LA, Manfro GG. An open-label trial of escitalopram in children and adolescents with social anxiety disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2007;17(6):751-60. PMID [18315447]

10. Bellantuono C, Bozzi F, Orsolini L, Catena-Dell'osso M. The safety of escitalopram during pregnancy and breastfeeding: a comprehensive review. *Hum Psychopharmacol.* 2012;27(6):534-9. PMID [23044635]



**ESTAZOLAM**



**NOCTAL**

2 mg

## NOCTAL (LAB. ABBOTT)

► Caixas com 20 comprimidos de 2 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O estazolam é um derivado BZD da categoria triazolo, com atividade predominante hipnótico-sedativa. Apresenta, ainda, outras ações comuns aos BZDs: ação ansiolítica, anticonvulsivante e relaxante muscular. É absorvido rapidamente pelo duodeno, sendo detectado no sangue 30 minutos após a ingestão. O pico plasmático é atingido entre 1 e 6 horas; a meia-vida de eliminação varia de 8,3 a 31,2 horas, 17 horas em média, e o estado de equilíbrio é alcançado em 3 dias. A cinética de acumulação e de eliminação do estazolam pode ser classificada como intermediária entre os BZDs de curta ação, como o oxazepam, e os de longa ação, como o diazepam. É oxidado no fígado, onde é transformado em pelo menos 4 metabólitos distintos, aparentemente inativos. É altamente lipossolúvel, e 93% de suas moléculas circulam no plasma ligadas a proteínas plasmáticas. O estazolam não estimula nem inibe enzimas hepáticas. Cerca de 80% do fármaco é eliminado pela urina, e o restante, pelas fezes. Menos de 4% do medicamento é eliminado sem alteração.<sup>1</sup>

O estazolam é utilizado basicamente no tratamento da insônia, tendo sido aprovado pela FDA para essa finalidade. Devido à sua meia-vida moderada, pode causar sintomas como sedação e problemas de memória no dia seguinte pela manhã.<sup>2</sup> Em doses de 1 a 2 mg antes de deitar, melhora de forma considerável a latência, a profundidade e o tempo total do sono em adultos com insônia crônica. Estudos de longo prazo indicam que o estazolam (2 mg/dia) permanece efetivo como hipnótico por pelo menos 6 semanas de uso contínuo sem indícios de desenvolver tolerância. É eficaz no tratamento da insônia situacional e melhora a qualidade do sono na depressão ou na ansiedade moderada a grave.<sup>3,4</sup>

Também se revelou eficaz no tratamento da insônia em pacientes com TAG.<sup>5</sup>

Os portadores de DPOC, sem comprometimento grave na função pulmonar, podem ser tratados com estazolam em uma dose diária de 2 mg. Contudo, deve ser usado com precaução, como todos os outros BZDs. Em idosos, a dose diária inicial recomendada é

de 0,5 a 1 mg, podendo ser aumentada com cautela. A dose média diária é de 2 mg/dia, podendo chegar a 4 mg/dia.<sup>6</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. O estazolam potencializa o efeito inibitório desse neurotransmissor, modulando a atividade dos receptores GABA A por meio de sua ligação com seu sítio específico (receptores BZDs). Essa ligação altera a conformação desses receptores, aumentando a afinidade do GABA com seus próprios receptores e a frequência da abertura dos canais de cloro, cuja entrada no neurônio é regulada por esse neurotransmissor, promovendo a hiperpolarização da célula. O resultado dessa hiperpolarização é um aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* abstinência, ataxia, cefaleia, déficit de atenção, fadiga, falta de coordenação motora, fraqueza muscular, hipocinesia, insônia de rebote, sedação, sonolência, tontura.

*Menos comuns:* agitação, agressividade, alteração da função hepática, amnésia anterógrada, anafilaxia, angioedema, ansiedade (após algumas semanas de uso), anorgasmia, ansiedade de rebote, artrite, boca seca, bloqueio da ovulação, bradicardia, cólica abdominal, comportamento anormal, comportamento hostil, constipação, convulsões, déficit cognitivo, déficit de memória, dependência, depressão, desinibição, despersonalização, desrealização, diminuição do apetite, diplopia, disartria, disforia, distonia, dor nas articulações, espasmos musculares, euforia, ganho de peso, gosto metálico, hipersensibilidade a estímulos, hiperacusia, hipotonia, icterícia, irritabilidade, impotência, inquietude, insônia de rebote, mialgia, náusea, palpitações,

parestesias, perda ou aumento do apetite, pesadelos, prurido, *rash* cutâneo, reação paradoxal, redução da libido, relaxamento muscular, retenção urinária, sudorese, tontura, vertigem, visão borrada, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ insônia (FDA).<sup>3,4</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ insônia em pacientes com TAG.<sup>5</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ *Miastenia gravis*;
- ▶ insuficiência respiratória (DPOC);
- ▶ insuficiência hepática e renal graves;
- ▶ hipersensibilidade ao estazolam ou a outros BZDs;
- ▶ em associação com cetoconazol ou itraconazol.<sup>7</sup>



## INTOXICAÇÃO

O paciente apresenta sonolência, ataxia, disartria, diminuição dos reflexos, podendo evoluir para coma. Não há registros de óbitos decorrentes do uso de altas doses de

estazolam.

## MANEJO

- ▶ Levar imediatamente a um serviço de emergência.
- ▶ Monitorar a respiração, o pulso e a PA.
- ▶ Adotar medidas de suporte gerais (hidratação parenteral e permeabilidade de vias aéreas).
- ▶ Realizar esvaziamento gástrico se a ingestão for recente.

O flumazenil pode ser útil no tratamento e no diagnóstico diferencial das intoxicações (mais informações no item referente a esse medicamento).

Obs.: Em pacientes com intoxicação crônica, o uso do flumazenil deve ser lento, pois sintomas de abstinência podem surgir.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS



## **GRAVIDEZ**

Não há evidências consistentes de que o risco absoluto de malformações fetais aumente com o uso de BZDs. Entretanto, não existem estudos com humanos que comprovem a segurança específica do estazolam na gravidez. Por isso, deve-se levar em conta a relação risco-benefício de seu uso na gestação, sobretudo no 1º e no 3º trimestres.

A concentração dos BZDs no cordão umbilical pode ser maior do que no plasma materno, e tanto o feto quanto o recém-nascido são muito menos capazes de metabolizá-los do que um adulto. O uso por ocasião do parto deprime o SNC do recém-nascido, sobretudo se prematuro, pois, devido à lipossolubilidade, tais agentes cruzam rapidamente a barreira placentária. Alguns recém-nascidos podem apresentar letargia e alterações no EEG se as mães utilizarem altas doses de BZDs por ocasião do parto e no fim da gravidez. Categoria X da FDA.<sup>7</sup>

## **LACTAÇÃO**

Estudos com ratos mostraram que o estazolam é excretado no leite, portanto, não deve ser administrado em mulheres que amamentam, pois pode produzir sonolência, apatia, dificuldade de sucção e letargia nos bebês. Se houver necessidade de uso prolongado e em altas doses desse agente, descontinuar a amamentação.

## **CRIANÇAS**

Em geral, as crianças são, como os idosos, mais sensíveis aos efeitos colaterais dos BZDs, devido à metabolização mais lenta (2 a 5 vezes). Também é comum a ocorrência de excitação paradoxal, especialmente em crianças hipercinéticas. Devido à falta de experiências clínicas, não é recomendado para uso em menores de 18 anos.<sup>7</sup>

## **IDOSOS**

A metabolização do estazolam é mais lenta em idosos, e, por isso, os efeitos adversos são em geral mais graves (quadros confusionais). Sugere-se iniciar com dose de 0,5 mg e aumentar somente se necessário.<sup>7</sup>

Quando há comprometimento cerebral, pode ocorrer facilmente uma excitação paradoxal com o uso de BZDs. Em idosos, é recomendado o uso preferencial de BZDs 3-hidroxi de metabolização mais rápida (p. ex., oxazepam ou lorazepam). A dose deve ser ajustada, uma vez que esses indivíduos podem responder com ataxia ou sedação excessiva.

Um estudo-piloto observou 10 pacientes de idade superior a 60 anos com insônia que receberam 1 mg de estazolam durante 4 semanas. Os autores concluíram que o estazolam a 1 mg é seguro para pacientes idosos. Entretanto, uma revisão cita que o uso desse fármaco em idosos aumenta o risco de fratura de fêmur e de quadril, queda e confusão mental, indicando que ele deve ser evitado ao máximo nessa população.<sup>8</sup> Um estudo recente mostra que o risco de queda com estazolam é maior do que comparado a outros hipnóticos, tais como zolpidem, flunitrazepam e nitrazepam.<sup>9</sup>



## **LABORATÓRIO**

Não é necessário realizar exames laboratoriais de rotina em pacientes saudáveis que estejam usando o estazolam por curtos períodos; no entanto, sugere-se realização periódica de hemograma, exame de função renal, prova de função hepática e EQU em pacientes em uso prolongado do medicamento.<sup>7</sup> A dosagem sérica não é utilizada rotineiramente.



## **PRECAUÇÕES**

1. O estazolam tem uma meia-vida intermediária; estudos mostram que sintomas residuais são observados ao longo do dia seguinte.<sup>2</sup> Alertar o paciente para que tenha cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, pois seus reflexos, bem como a atenção, podem estar diminuídos.
2. Deve-se evitar o uso associado de álcool ou outras substâncias que potencializam os efeitos sedativos (p. ex., barbitúricos).
3. Alcoolistas, pessoas com TUS e com transtornos da personalidade graves apresentam um risco maior de desenvolver um transtorno por uso de BZDs. Evitar prescrevê-los a tais pacientes.
4. O uso deve ser, sempre que possível, breve e intermitente, suspendendo-se o medicamento assim que houver alívio dos sintomas. Recomenda-se o uso por, no máximo, 7 a 10 dias.
5. Após uso crônico, evitar a retirada abrupta, devido ao risco de precipitar síndrome de abstinência ou insônia de rebote. Sugere-se a retirada gradual, especialmente em pacientes com história de convulsões.
6. Recomenda-se cautela a pacientes com função hepática e renal comprometidas.
7. Os riscos de uso por longo prazo, uso recreacional ou efeitos adversos não devem impedir a prescrição de agentes hipnóticos quando indicado.<sup>10</sup>
8. Em tabagistas, o *clearance* do estazolam é acelerado em comparação a não tabagistas. Quando prescrito a esses pacientes, atentar à necessidade de ajuste da dose.
9. Há risco de queda, principalmente para a população idosa.

## REFERÊNCIAS

1. Wang JS, DeVane CL. Pharmacokinetics and drug interactions of the sedative hypnotics. *Psychopharmacol Bull.* 2003;37(1):10-29. PMID [14561946]
2. Stahl MS. Anxiolytics and sedative-hypnotics. In: Stahl MS. *Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. 3rd ed. Cambridge: University Press; 2007. Cap. 7.
3. Cohn JB, Wilcox CS, Bremner J, Ettinger M. Hypnotic efficacy of estazolam compared with flurazepam in outpatients with insomnia. *Clin Pharmacol.* 1991;31(8):747-50. PMID [1880233]
4. Scharf MB, Roth PB, Dominguez RA, Ware JC. Estazolam and flurazepam: a multicenter, placebo-controlled comparative study in outpatients with insomnia. *J Clin*

Pharmacol. 1990;30(5):461-7. PMID: 1971831

5. Post GL, Patrick RO, Crowder JE, Houston J, Ferguson JM, Bielski RJ, et al. Estazolam treatment of insomnia in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol. 1991;11(4):249-53. PMID: 1918423

6. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. Hypnotics. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB. Manual of clinical psychopharmacology. 7th ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2010. cap. 7.

7. DailyMed [Internet]. [capturado em 17 dez 2014]. Disponível em: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed>.

8. Tariq SH, Pulisetty S. Pharmacotherapy for insomnia. Clin Geriatr Med. 2008;24(1):93-105. PMID: 18035234

9. Obayashi K, Araki T, Nakamura K, Kurabayashi M, Nojima Y, Hara K, et al. Risk of falling and hypnotic drugs: retrospective study of inpatients. Drugs R&D. 2013;13(2):159-64. PMID: 23760758

10. Griffiths RR, Johnson MW. Relative abuse liability of hypnotic drugs: a conceptual framework and algorithm for differentiating among compounds. J Clin Psychiatry. 2005;66 Suppl 9:31-41. PMID: 16336040



# ESZOPICLONA

## LUNESTA (SUNOVION PHARMACEUTICALS INC.)

► Caixas com 100 comprimidos de 1, 2 ou 3 mg.

Obs.: Não comercializada no Brasil.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A eszopiclona é rapidamente absorvida após administração oral.<sup>1</sup> O pico de concentração plasmática é atingido após 1 hora. É um fármaco fracamente ligado a proteínas do plasma (52-59%). Após a administração oral, a eszopiclona é extensivamente metabolizada no fígado por oxidação e desmetilação; os metabólitos plasmáticos têm pouca ou nenhuma potência de ligação aos receptores GABA. A eszopiclona é metabolizada pelo fígado em (S)-N-desmetil zopiclona e (S)-zopiclona-N-óxido.<sup>2</sup> Estudos *in vitro* demonstraram que as enzimas hepáticas CYP3A4 e CYP2E1 estão envolvidas na sua metabolização. A meia-vida de eliminação da eszopiclona é de aproximadamente 6 horas. Menos de 10% da dose oral é encontrada na urina.<sup>1</sup>

A eficácia da eszopiclona está estabelecida na indução e na manutenção do sono em adultos, sendo utilizada no tratamento da insônia.

A dose inicial da eszopiclona deve ser de 1 mg e deve ser aumentada conforme indicação clínica, sendo recomendado usar a menor dose efetiva para cada paciente.<sup>3,4</sup> A dose máxima recomendada é de 3 mg para adultos e de 2 mg para indivíduos debilitados e idosos.<sup>4</sup> Deve ser ingerida imediatamente antes de deitar à noite. Tal recomendação, válida tanto para homens quanto para mulheres, deve-se à possibilidade de efeitos residuais na manhã posterior ao uso, as quais comprometem a capacidade de alerta e, assim, aumentam o risco em atividades como dirigir veículos. Não costuma

ocorrer tolerância com o uso continuado, tampouco insônia de rebote.<sup>5</sup> O uso da eszopiclona durante ou imediatamente após as refeições pode lentificar sua absorção, reduzindo o efeito na latência do sono. A retirada abrupta do medicamento pode ocasionar sinais e sintomas semelhantes aos de descontinuação de outros depressores do SNC.<sup>4</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A eszopiclona é um hipnótico não BZD, um pirrolopirazínico derivado da classe ciclopirrolona, um S-enantiômero do zopiclona, com estrutura química não relacionada a outras drogas com propriedades hipnóticas. O mecanismo exato de ação da eszopiclona ainda não é conhecido, mas acredita-se que resulte da interação com o complexo do receptor GABA em sítios de ligação localizados próximos ou alostericamente associados aos receptores BZDs.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* boca seca, cefaleia, diarreia, dispepsia, dor no peito, edema periférico, infecção do trato respiratório, náusea, sabor desagradável, sonolência, tontura.

*Menos comuns:* acne, agitação, alopecia, alucinações, amenorreia, anemia, ansiedade, asma, ataxia, bronquite, cálculos renais, confusão, conjuntivite, depressão, diminuição da libido, dismenorreia, dispneia, disúria, eczema, epistaxe, ganho ou perda de peso, ginecomastia, hipertonia, incontinência urinária, infecção viral, labilidade emocional, laringite, linfadenopatia, nistagmo, olho seco, parestesia, problemas de memória,<sup>3</sup> *rash* cutâneo, soluço, sudorese, urticária, zumbido.





## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- insônia (usado como indutor do sono e para manutenção do sono).<sup>2,3,6-8</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

Está contraindicado a pacientes com hipersensibilidade à eszopiclona. Reações de hipersensibilidade incluem anafilaxia e angioedema.



## INTOXICAÇÃO

Foi relatado um caso de intoxicação com 36 mg de eszopiclona, no qual houve completa recuperação.<sup>1</sup> Houve relato de desfecho fatal com o uso de eszopiclona apenas quando associado a outras drogas com ação no SNC ou álcool.

Em casos de superdose, pode ser considerada lavagem gástrica imediata. Recomenda-se monitorar sinais vitais e realizar as medidas sintomáticas e de suporte.<sup>4</sup>



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

Não há estudos adequados e controlados de seu uso durante a gestação. Sua excreção no leite não é totalmente conhecida, sendo desaconselhado sua utilização durante a gestação e a amamentação.<sup>1</sup> Categoria C da FDA.

## **CRIANÇAS**

Não é recomendável o uso em crianças, pois a segurança e a eficácia para essa faixa etária ainda não foram estabelecidas.

## IDOSOS

A metabolização da eszopiclona está diminuída em idosos, o que resulta em aumento do  $C_{\text{máx}}$  e da meia-vida, a qual atinge até 9 horas. Ajustes de dose são indicados nessa população, sendo a dose máxima igual a 2 mg.<sup>2</sup>



## LABORATÓRIO

A dosagem laboratorial não é usada rotineiramente.



## PRECAUÇÕES

1. Em pacientes com doença hepática grave, ou quando administrado concomitantemente com fármaco inibidor da CYP3A4, a dose total não deve exceder 2 mg.
2. Quando associado a outro depressor do SNC, pode ser necessário ajuste de dose, devido ao possível efeito sinérgico.
3. O uso associado a etanol pode causar piora significativa do desempenho psicomotor.<sup>1</sup>
4. Não causou depressão respiratória em voluntários saudáveis na dose de 7 mg, mas deve ser utilizado com cautela em pacientes com comprometimento da função respiratória.

## REFERÊNCIAS

1. Brielmaier, BD. Eszopiclone (Lunesta): a new nonbenzodiazepine hypnotic agent. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2006;19(1):54–59. PMID[16424933]
2. Monti JM, Pandi-Perumal SR. Eszopiclone: its use in the treatment of insomnia.

Neuropsychiatr Dis Treat. 2007;3(4):441-53. PMID[19300573]

3. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of next-day impairment with sleep aid [Internet]. 2014 [capturado em 13 jan 2015]. Disponível em <http://www.fda.gov>

4. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information [Internet]. 2011 [capturado em 13 jan 2015] . Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov>

5.Roth T, Walsh JK, Krystal A, Wessel T, Roehrs TA. An evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone over 12 months in patients with chronic primary insomnia. Sleep Med. 2005;6(6):487-95. PMID [16230048]

6. Walsh JK, Krystal AD, Amato DA, Rubens R, Caron J, Wessel TC, et al. Nightly treatment of primary insomnia with eszopiclone for six months: effect on sleep, quality of life, and work limitations. Sleep. 2007;30(8):959-68. PMID [17702264]

7. Krystal AD, Walsh JK, Laska E, Caron J, Amato DA, Wessel TC, et al.Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia. Sleep. 2003;26(7):793-9. PMID [14655910]

8.Scharf M, Erman M, Rosenberg R, Seiden D, McCall WV, Amato D, et al.A 2-week efficacy and safety study of eszopiclone in elderly patients with primary insomnia. Sleep. 2005;28(6):720-7. PMID [16477959]



**FENELZINA**

**NARDIL (LAB. PARKE-DAVIS)**

► Caixas com 100 comprimidos de 15 mg.

## NARDELZINE (LAB. PFIZER)

► Caixas com 100 comprimidos de 15 mg.

Obs.: Não comercializada no Brasil.



A fenelzina é rapidamente absorvida por VO, atingindo picos plasmáticos cerca de 2 horas após a ingestão. Sua meia-vida no plasma é de cerca de 2 a 3 horas, mas nos tecidos é consideravelmente mais alta. Sua farmacocinética não é linear, pois, ao mesmo tempo que bloqueia, é metabolizada pela MAO. É biotransformada por acetilação, no fígado, e eliminada rapidamente. Outra possível rota de metabolização da fenelzina é a N-metilação. Os 2 principais metabólitos são o ácido fenilacético e o ácido p-hidroxifenilacético. Inibe fracamente o CYP450 2C19 e 3A4 *in vitro*.<sup>1</sup> A fenelzina é eficaz no tratamento do TDM, principalmente com sintomas atípicos.<sup>2</sup> É também opção útil no tratamento da depressão refratária. O risco de crises hipertensivas e de síndrome serotoninérgica, com suas consequentes restrições dietéticas e de uso concomitante com outros fármacos, fez os IMAOs não configurarem tratamento de primeira escolha, apesar da eficácia reconhecida no tratamento do TDM.<sup>3</sup> Diretrizes clínicas indicam uso de IMAOs como, no mínimo, terceira linha no tratamento da depressão. No episódio depressivo associado ao TB, IMAOs constam como terceira linha em combinação com lítio.<sup>4,5</sup> Nos últimos anos, a literatura diminuiu a severidade das restrições ao uso de IMAOs, pois os alimentos atuais não têm tanta tiramina quanto no passado. Além disso, a quantidade de tiramina necessária para desencadear uma crise hipertensiva foi revista. Atualmente, considera-se perigosa a ingestão de alimentos que contenham mais de 6 mg de tiramina por porção.<sup>6</sup>

Deve-se iniciar com 15 mg/dia por 3 dias e aumentar 15 mg/dia a cada 3 dias até se atingir uma dose-alvo de 45 a 75 mg/dia. A dose máxima geralmente prescrita é de 90 g/dia. Depois da retirada do fármaco, a MAO leva cerca de 2 semanas para ser sintetizada novamente. Nesse período, permanece o risco de interações medicamentosas e com alimentos.





## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A fenelzina é um antidepressivo IMAO hidrazínico não seletivo e não reversível que aumenta a disponibilidade de adrenalina, noradrenalina, dopamina e serotonina por meio da inibição irreversível das enzimas MAO A e MAO B, responsáveis pela depleção dessas aminas. A fenelzina também produz um metabólito não IMAO, que inibe a enzima degradadora do GABA, elevando, assim, seus níveis. O aumento da concentração cerebral do GABA confere um efeito ansiolítico.<sup>1</sup> O bloqueio da MAO atinge o máximo dentro de 5 a 10 dias e prossegue por 3 semanas após a retirada (até que novas enzimas sejam sintetizadas).



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* boca seca, cefaleia, constipação, disfunção sexual, fadiga, ganho de peso, hipotensão postural, sedação, síndrome da fadiga ao entardecer, tontura.

*Menos comuns:* câibras, cefaleia, constipação, convulsão, crises hipertensivas, deficiência de B<sub>6</sub>, hepatotoxicidade, hipernatremia, nistagmo, parestesias, precipitação do glaucoma, *rash* cutâneo, retenção urinária, sonhos bizarros, sudorese, virada maníaca, visão borrada.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ TDM com características atípicas;<sup>2</sup>
- ▶ TAS.<sup>7,8</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ TDM resistente;
- ▶ TP;
- ▶ distímia.<sup>9</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

## ABSOLUTAS

- ▶ Uso concomitante de simpaticomiméticos, fármacos IRSs e precursores da serotonina;
- ▶ DCV (HAS ou risco de AVC);
- ▶ doença hepática ou renal;
- ▶ FEO;
- ▶ tireotoxicose.



Já foram relatados óbitos com doses de 375 a 1.500 mg. Os sintomas da intoxicação são resultado do excesso de catecolaminas: irritabilidade, ansiedade, hipertensão, taquicardia, tremores, rigidez muscular, convulsões e hipertermia. Em casos mais graves, podem ocorrer depressão respiratória e do SNC, colapso cardiovascular e morte. Na intoxicação por ingestão intencional, os sintomas normalmente ocorrem dentro das primeiras 24 horas, mas podem se apresentar em até 36 horas. Já na interação com alimentos ricos em tiramina, os sintomas costumam ocorrer em até 90 minutos da ingestão.

## MANEJO

- ▶ Manter o paciente em observação hospitalar, com tratamento conservador (controlar temperatura, PA, respiração, equilíbrio hidreletrolítico). Em caso de intoxicação intencional, a ingestão de diversas substâncias é comum. Nesses casos, deve-se rastrear a presença de álcool, acetaminofeno, salicilatos e de outros psicofármacos.
- ▶ Barbitúricos e aminas simpaticomiméticas devem ser usados com cuidado.
- ▶ Parestesias e dores musculares ocorrem pela interferência da fenelzina no metabolismo da vitamina B<sub>6</sub>. Deve-se administrar vitamina B<sub>6</sub> em doses de 100 mg/dia enquanto os sintomas estiverem presentes.
- ▶ Para remoção do conteúdo gástrico, recomenda-se lavagem gástrica e/ou uso de carvão ativado (atenção para a proteção de vias aéreas).
- ▶ Para controle da hipertensão: evitar  $\beta$ -bloqueadores (evitar  $\alpha$ -estimulação); usar anti-hipertensivo de curta ação, como nitroprussiato, nitroglicerina ou fentolamina.
- ▶ Se ocorrer hipertermia, usar técnicas para redução da temperatura.
- ▶ Manter observação por 2 semanas (tempo necessário para a MAO ser sintetizada).



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

Estudos relataram maior incidência de malformações em fetos expostos a IMAOs. Assim, a fenelzina deve ser evitada na gestação. Embora em pequenas quantidades, é excretada no leite materno. Categoria C da FDA.

## **CRIANÇAS**

Seu uso não é bem estabelecido; além disso, é muito arriscado devido às restrições dietéticas necessárias.

## IDOSOS

Pode ser usada em depressões refratárias, principalmente em quadros leves. A dose deve ser reduzida a 1/3 ou 1/2 da indicada para adultos jovens e só pode ser usada em idosos com capacidade de seguir as orientações ou sob supervisão contínua. Há sempre risco de quedas e, eventualmente, de fraturas.



## LABORATÓRIO

Os IMAOs podem causar falsa elevação mínima nos testes de função tireoidiana e aumento das metanefrinas urinárias. Em função do possível ganho de peso, recomenda-se que todo paciente seja monitorado para obesidade e risco cardiovascular. Pacientes que usam fenelzina devem fazer avaliação periódica das transaminases devido ao risco de hepatotoxicidade.



## PRECAUÇÕES

1. Síndrome serotoninérgica pode ocorrer quando IMAOs irreversíveis são associados a simpaticomiméticos e IRSs. Antes de iniciar fenelzina, IRSs, ADTs e ISRSNs em geral devem ser suspensos por um período de aproximadamente 5 meias-vidas, o que geralmente se traduz em 1 semana, com exceção da fluoxetina, que deve ser suspensa pelo menos 5 semanas antes. ADTs como a nortriptilina e a amitriptilina não necessitam de *wash-out*.<sup>3,10</sup> Estudos recentes não proíbem a combinação de IMAO com outros antidepressivos (com exceção de clomipramina e imipramina), desde que com monitoramento adequado.<sup>3</sup> Antibióticos em geral, morfina, codeína, AINEs, laxativos e anestésicos locais sem epinefrina podem ser usados.
2. Esclarecer ao paciente que o uso da fenelzina concomitante com determinados alimentos e fármacos pode causar crise hipertensiva. O paciente sempre deve portar um cartão de identificação de usuário de IMAO e informar o uso do

fármaco em consultas médicas. Orientar o paciente sobre alimentos e fármacos que devem ser evitados. A Tabela 1 do texto do medicamento *Tranilcipromina* relaciona fármacos e alimentos a serem evitados durante o uso de IMAOs irreversíveis.

3. A crise hipertensiva induzida por excesso de catecolaminas é um evento adverso raro do uso de IMAOs. Sinais de alerta são: rápido e progressivo aumento de PA, sudorese, taquicardia e tremores. Quando a PAS supera 180 mmHg, pode ocorrer cefaleia súbita. Contudo, cefaleia isoladamente não é bom indicador de crise hipertensiva. Os sinais e sintomas começam entre 30 minutos e 1 hora após a ingestão de alimentos contendo tiramina em grandes quantidades. Sintomas que ocorrem mais de 2 horas após a ingestão são menos prováveis de serem devidos a aumento de PA.<sup>1</sup>
4. O paciente deve ter um aparelho para monitorar a PA ou ter acesso fácil a local para medi-la. Recomenda-se a verificação especialmente em caso de cefaleia, ingestão de alimentos que podem conter tiramina ou mudança no padrão alimentar habitual.
5. Caso ocorra cefaleia súbita após a ingestão de algum dos alimentos ou medicamentos contraindicados, procurar de imediato atendimento de emergência. O tratamento da crise hipertensiva deve ser iniciado somente quando houver evidência definitiva de evolução aguda e rápida (normalmente PAS > 180 mmHg e PAD > 120 mmHg). Tais intervenções em geral requerem cuidados em UTI. Atualmente, não há a recomendação de orientar o paciente a fazer uso de anti-hipertensivos por conta própria, pois a diminuição abrupta e indevida da PA pode ser mais danosa que a hipertensão em si. Nifedipina sublingual é contraindicada por ter efeito imprevisível.<sup>1</sup>
6. Para evitar a ocorrência de síndrome de retirada, recomenda-se que as doses sejam reduzidas gradativamente ao longo de várias semanas.

## REFERÊNCIAS

1. Gillman PK. Advances pertaining to the pharmacology and interactions of irreversible nonselective monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(1):66-74. PMID [21192146]
2. Henkel V, Mergl R, Allgaier AK, Kohnen R, Möller HJ, Hegerl U. Treatment of depression with atypical features: a meta-analytic approach. *Psychiatry Res*. 2006;141(1):89-101. PMID [16321446]
3. Goldberg JF, Thase ME. Monoamine oxidase inhibitors revisited: what you should



know. J Clin Psychiatry. 2013;74(2):189-91. PMID [23473352]

4. Thase ME. The role of monoamine oxidase inhibitors in depression treatment guidelines. J Clin Psychiatry. 2012;73 Suppl 1:10-6. PMID [22951237]

5. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. Bipolar Disord. 2013;15(1):1-44. PMID [23237061]

6. Flockhart DA. Dietary restrictions and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors: an update. J Clin Psychiatry. 2012;73 Suppl 1:17-24. PMID [22951238]

7. Blanco C, Heimberg RG, Schneier FR, Fresco DM, Chen H, Turk CL, et al. A placebo-controlled trial of phenelzine, cognitive behavioral group therapy, and their combination for social anxiety disorder. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(3):286-95. PMID [20194829]

8. Canton J, Scott KM, Glue P. Optimal treatment of social phobia: systematic review and meta-analysis. Neuropsychiatr Dis Treat. 2012;8:203-15. PMID [ 22665997]

9. Levkovitz Y, Tedeschini E, Papakostas GI. Efficacy of antidepressants for dysthymia: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. J Clin Psychiatry. 2011;72(4):509-14. PMID [21527126]

10. Psycho Tropical Research [Internet]. MAOI diet info overview. 2013 [capturado em 30 jan 2015]. Disponível em: <http://psychotropical.com>



# FLUFENAZINA

**FLUFENAN (LAB. CRISTÁLIA)**

► Embalagens com 200 comprimidos de 5 mg.

## FLUFENAN DEPOT (LAB. CRISTÁLIA)

► Embalagens com 50 ampolas de 1 mL (enantato de flufenazina a 25 mg/mL).



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A flufenazina é um AP potente pertencente ao grupo das fenotiazinas. É bem absorvida quando administrada pelas vias oral e parenteral. A meia-vida tem cerca de 24 horas, levando de 2 a 5 dias para atingir o equilíbrio plasmático. Liga-se intensamente às proteínas plasmáticas. É metabolizada no fígado e excretada pelo rim e nas fezes.<sup>1</sup> A forma *depot* (de depósito) é absorvida continuamente entre o intervalo durante as injeções, levando de 3 a 6 meses para atingir um equilíbrio plasmático, sendo detectada no sangue vários meses depois de interrompida sua administração.<sup>1</sup>

A flufenazina tem sido utilizada no tratamento dos sintomas psicóticos de diversos transtornos, na agitação em pacientes com retardo mental e, até mesmo, em psicoses na infância. A forma *depot* é de especial interesse para uso de longo prazo como tratamento de manutenção em pacientes que tenham problemas de adesão terapêutica, tais como aqueles com esquizofrenia. A flufenazina, porém, pode apresentar mais ECEs quando comparada a APAs, o que também pode prejudicar a adesão.<sup>2-4</sup> Uma metanálise recente que buscou avaliar a prevenção de recaídas entre pacientes com esquizofrenia sugere que tanto a flufenazina quanto o haloperidol de depósito são os APs que mais reduzem os riscos de recaída em comparação ao placebo.<sup>5</sup>

A dose deve ser ajustada de acordo com o paciente, conforme for necessário para o controle dos sintomas. A dose média inicial na crise é de 2,5 a 10 mg/dia, podendo chegar a 20 mg ou mais. A dose de manutenção deve ser a menor possível, geralmente em torno de 5 mg. A forma *depot* tem início de ação entre 24 e 72 horas e efeitos APs entre 48 e 96 horas. Para a maioria dos pacientes, pode-se iniciar o tratamento com 1/2 ou 1 ampola a cada 15 dias. De modo geral, recomenda-se iniciar o tratamento com a apresentação oral antes de passar para as formas de depósito. Apesar de não haver fórmula padronizada para conversão, sugere-se que 10 mg de flufenazina VO sejam equivalentes a 12,5 mg do fármaco em depósito a cada 3 semanas.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

É um AP de alta potência, pertencente ao grupo das fenotiazinas piperazinas, que bloqueia principalmente os receptores dopaminérgicos  $D_2$ . Além disso, bloqueia os  $D_3$  em grande intensidade, os  $D_1$  e  $D_4$  em menor grau, e os receptores  $\alpha_1$ ,  $5-HT_2$  e  $H_1$ .<sup>6,7</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* acatisia, distonia, parkinsonismo, rigidez muscular, sedação, ECEs, tremores finos.

*Menos comuns:* agitação, alopecia, alteração do ECG, alteração da função hepática, amenorreia, anorgasmia, ansiedade, boca seca, câibras, cefaleia, constipação, convulsão, crises oculogíricas, déficit de atenção, depressão, desregulação da temperatura, diarreia, discinesia tardia, diminuição da libido, distonia, ER, fotossensibilidade cutânea, galactorreia, ginecomastia, hipercinesia, hiperglicemia, hipertensão, hipoglicemia, hiponatremia, hipotensão postural, icterícia, impotência, leucocitose, leucopenia, náusea, *rash* cutâneo, redução do limiar convulsivo, retenção urinária, retinopatia pigmentar, SNM, SIADH, sudorese, taquicardia, tontura, torcicolo, visão borrada, vômito.<sup>8,9</sup>



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ esquizofrenia (crises agudas e manutenção);
- ▶ episódio maníaco com sintomas psicóticos, como adjuvante ao estabilizador do humor;
- ▶ depressão psicótica;
- ▶ psicose induzida por substâncias;
- ▶ episódios psicóticos em geral;
- ▶ transtornos de tique;
- ▶ em psicóticos com pouca adesão ao tratamento (*depot*);
- ▶ transtorno esquizoafetivo;
- ▶ quadros psicóticos e agitação em transtornos neurocognitivos (demências);
- ▶ transtorno delirante.

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ transtornos da personalidade (impulsividade e agitação);
- ▶ psicoses e transtorno da conduta na infância;
- ▶ controle do comportamento sexual desviante nas parafilias (forma *depot*).

Usos não psiquiátricos:

- ▶ soluções intratáveis;
- ▶ náuseas e vômitos;
- ▶ coreia de Huntington.



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Alergia ao fármaco;
- ▶ DPOC grave e asma;
- ▶ síndrome de Sjögren (xerofthalmia, xerostomia e artrite);
- ▶ transtornos convulsivos (diminui o limiar convulsivo);
- ▶ lesões cerebrais subcorticais estabelecidas;
- ▶ câncer de mama (aumenta os níveis de prolactina);
- ▶ bexiga neurogênica (retenção urinária);
- ▶ uso de lentes de contato (diminui o lacrimejamento);
- ▶ gravidez e amamentação;
- ▶ DP (aumenta os ECEs).



## INTOXICAÇÃO

Ocorrem sintomas de depressão do SNC, como sedação, agitação, confusão e desorientação, convulsões, febre e coma, além de hipertonia e rigidez muscular. O manejo deve ser de suporte básico, sintomático e de manutenção dos sinais vitais.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

A exposição pré-natal a APs do grupo das fenotiazinas pode ocasionar efeitos teratogênicos (malformações grosseiras que ocorrem nas primeiras 12 semanas de gestação), toxicidade direta neonatal (síndromes perinatais) e sequelas comportamentais pós-natais. No primeiro trimestre (em especial), deve-se considerar a relação risco-benefício.<sup>8,9</sup> Quanto ao risco de síndromes perinatais, estudos de caso têm relatado sintomas transitórios de inquietude motora, tremores, hipertonia, movimentos distônicos e dificuldades com a alimentação oral em neonatos de mães que estavam sob uso de APs.<sup>8</sup> Um possível efeito em longo prazo do uso de APs na gestação é o achado de que crianças em idade escolar são de estatura menor e peso maior do que aquelas não expostas a esses agentes, mas nenhuma alteração cognitiva ou comportamental tem sido encontrada, embora os dados sobre esse tema sejam limitados.<sup>8</sup>

## **LACTAÇÃO**

A flufenazina é excretada no leite, assim como os demais APs. Como as consequências sobre o crescimento e o desenvolvimento das crianças são desconhecidas, e é primordial tratar uma mãe agudamente psicótica, recomenda-se suspender a amamentação nessas situações.



## **CRIANÇAS**

Os APs são indicados para transtornos psicóticos na infância, entretanto, são empregados nos mais variados tipos de quadros psiquiátricos (p. ex., agitação/agressividade, retardo mental, automutilação, síndrome de Tourette). O fármaco mais utilizado é o haloperidol, não existindo informações sobre a flufenazina. As doses recomendadas em crianças são de 0,1 a 0,5 mg/kg/dia (máximo 1,0 mg/kg/dia de haloperidol). Deve ser evitada em crianças com alteração na consciência, epilepsia, depressão de medula óssea e lesões subcorticais (risco de SNM).

## IDOSOS

Idosos têm metabolismo hepático mais lento e são mais sensíveis ao antagonismo da dopamina e aos efeitos anticolinérgicos. Deve-se começar com doses mínimas e esperar mais tempo que o habitual para aumentá-las. Idosos com psicose relacionada a quadros demenciais tratados com APs apresentam mortalidade aumentada, de modo que a flufenazina não está aprovada para esse fim.



## PRECAUÇÕES

1. Orientar o paciente e os familiares quanto às reações alérgicas e aos efeitos colaterais (rigidez muscular, acatisia) e associar, se necessário, antiparkinsonianos (biperideno, triexifenidil).
2. Evitar o uso associado de álcool e outros depressores do SNC.
3. Evitar o uso no primeiro trimestre e no fim da gravidez.
4. Pacientes que dirigem automóveis ou operam máquinas devem receber o medicamento à noite, para que os efeitos sedativos interfiram menos nas atividades diárias. Recomendar cautela, pois há diminuição da atenção devido aos efeitos sedativos mais intensos nas primeiras semanas de uso e à diminuição na velocidade dos reflexos.
5. Em idosos, deve ser administrado com cautela, devido ao risco de hipotensão postural e ECEs (acatisia, rigidez muscular, etc.).
6. Lembrar de variar as áreas de aplicação e de não utilizar mais de 3 mL em um mesmo local quando os pacientes estiverem usando a forma *depot* IM.
7. Recomenda-se realizar regularmente hemograma e exames de função hepática e renal. Em caso de IR, considerar a descontinuação do fármaco.

## REFERÊNCIAS

1. Schatzberg AF, Cole JO, Debattista C. Manual of clinical psychopharmacology. 3rd ed. Washington: American Psychiatric Press; 1997.
2. Dossenbach MR, Folnegovic-Smalc V, Hotujac L, Uglesic B, Tollefson GD, Grundy SL, et al. Double-blind, randomized comparison of olanzapine versus fluphenazine in

the long-term treatment of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28(2):311-8. PMID [14751428]

3. Conley RR, Kelly DL, Nelson MW, Richardson CM, Feldman S, Benham R, et al. Risperidone, quetiapine, and fluphenazine in the treatment of patients with therapy-refractory schizophrenia. *Clinical neuropharmacol*. 2005;28(4):163-8. PMID [16062094]

4. Jakovljevic M, Pivac N, Mihaljevic-Peles A, Mustapic M, Relja M, Ljubicic D, et al. The effects of olanzapine and fluphenazine on plasma cortisol, prolactin and muscle rigidity in schizophrenic patients : a double blind study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(2):399-402. PMID [17126974]

5. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9831):2063-71. PMID [22560607]

6. Baldessarini R. Drugs in treatment of psychiatric disorders: psychosis and anxiety. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 399-430.

7. Stahl SM. *Essencial psychopharmacology*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.

8. Levey L, Ragan K, Hower-Hartley A, Newport DJ, Stowe ZN. Psychiatric disorders in pregnancy. *Neurol Clin*. 2004;22(4):863-93. PMID [15474771]

9. Einarson A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy conditions in pregnancy that may be treated. *J Psychiatr Pract*. 2009;15(3):183-92. PMID [19461391]



# FLUMAZENIL

## **FLUMAZEN (LAB. UNIÃO QUÍMICA)**

- ▶ Caixas com 5 ampolas de 5 mL com 0,5 mg de flumazenil cada.

## **FLUMAZENIL (LAB. EUROFARMA)**

- ▶ Caixas com 5, 25 ou 50 ampolas de 5 mL com 0,5 mg de flumazenil cada.

## **FLUMAZENIL (LAB. UNIÃO QUÍMICA)**

► Caixas com 5 ampolas de 5 mL com 0,5 mg de flumazenil cada

## **FLUMAZIL (LAB. CRISTÁLIA)**

- ▶ Caixas com 5 ampolas de 5 mL com 0,5 mg de flumazenil cada.

## **FLUNEXIL (LAB. BIOCHIMICO)**

- ▶ Caixas com 5, 10 ou 25 ampolas de 5 mL com 0,5 mg de flumazenil cada.



## LANEXAT (LAB. ROCHE)

► Caixas com 5 ampolas de 5 mL com 0,5 mg de flumazenil cada.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O flumazenil, uma imidazobenzodiazepina, é um antagonista específico dos receptores BZDs, inibindo os efeitos desse grupo de substâncias. Sua farmacocinética é dose-dependente até 100 mg. O flumazenil apresenta taxa de ligação às proteínas plasmáticas de 50%. Cerca de 2/3 ligam-se à albumina.

O flumazenil é extensivamente metabolizado no fígado. O ácido carboxílico é seu principal metabólito no plasma (forma livre) e na urina (forma livre e seu glucuronato). Esse metabólito não apresenta atividade agonista nem antagonista de BZDs nos testes farmacológicos. O flumazenil é eliminado quase completamente (99%) por via extrarrenal. Praticamente não ocorre excreção de flumazenil inalterado na urina, sugerindo degradação completa do fármaco. Sua eliminação marcada por radioatividade é praticamente total em 72 horas, com 90 a 95% da radioatividade aparecendo na urina e 5 a 10% nas fezes. A eliminação é rápida, como mostra sua baixa meia-vida, de 40 a 80 minutos. A administração de alimentos durante uma infusão IV de flumazenil resultou em aumento de 50% do *clearance*, principalmente devido à elevação do fluxo sanguíneo hepático que acompanha a refeição.

O flumazenil deve ser administrado exclusivamente por via IV por anestesiológista ou médico experiente, podendo ser aplicado por infusão IV, diluído em solução de glicose a 5%, Ringer Lactato ou de cloreto de sódio a 0,9%, com outros procedimentos de reanimação. É, portanto, um medicamento de uso restrito ao ambiente hospitalar. Se for aspirado para a seringa ou misturado com qualquer uma das soluções citadas, deve ser descartado em 24 horas. A dose deve ser titulada para a obtenção do efeito desejado.

Em anestesiologia, para a reversão de sedação consciente e anestesia geral, a dose inicial recomendada é de 0,2 mg administrada por via IV em 15 segundos. Se o grau desejado de consciência não é obtido em 60 segundos, outra dose (0,1 mg) pode ser aplicada. Doses subsequentes (0,1 mg) podem ser repetidas em intervalos de 60 segundos, se necessário, até a quantidade total de 1 mg. A dose habitual é de 0,3 a 0,6 mg, mas a necessidade individual pode variar, dependendo da dose e da duração dos

efeitos do BZD administrado e das características do paciente.<sup>1</sup>

Em caso de suspeita de intoxicação por BZDs, a dose inicial deve ser de 0,2 mg por via IV em 30 segundos. Se o nível de consciência desejado não for obtido, mais 0,3 mg podem ser administrados. Depois desse manejo inicial, caso não tenha sido revertida a sedação, mais 0,5 mg a cada 1 minuto podem ser aplicados até o máximo de 3 mg (dose habitual de 1 a 3 mg). Pacientes com resposta parcial a esse manejo podem receber doses fracionadas até completar 5 mg. A velocidade de infusão deve ser ajustada individualmente até o nível de despertar desejado. Caso uma melhora significativa no estado de consciência e na função respiratória não seja obtida após repetidas doses de flumazenil, deve-se pensar em uma etiologia não benzodiazepínica.<sup>2,3</sup>

A administração de flumazenil em pacientes tratados durante várias semanas com BZDs deve ser lenta, pois podem surgir sintomas de retirada. Na UTI, não foram observados sintomas de retirada quando o flumazenil foi administrado lentamente em pacientes tratados durante várias semanas com elevadas doses de BZDs. Se surgirem sintomas inesperados, deve-se administrar cuidadosamente diazepam ou midazolam de acordo com a resposta do paciente.

Para reverter a sedação consciente induzida por BZDs em crianças acima de 1 ano de idade, a dose inicial recomendada é de 0,01 mg/kg (até 0,2 mg) com administração IV em 15 segundos. Se o grau de consciência desejado não for obtido após 45 segundos, nova dose de 0,01 mg/kg (até 0,2 mg) pode ser administrada e repetida em intervalos de 60 segundos (até, no máximo, 4 vezes mais) ou até a dose total máxima de 0,05 mg/kg ou 1 mg, aquela que for menor. A dose deve ser ajustada individualmente de acordo com a resposta do paciente.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O flumazenil é um antagonista BZD que bloqueia especificamente, por inibição competitiva, os efeitos centrais das substâncias que agem nos receptores BZDs.<sup>3</sup> O flumazenil em experimentação com animais não influenciou os efeitos de substâncias que não apresentam afinidades pelos receptores BZDs, como barbitúricos, etanol, meprobamato, gabamiméticos e agonistas de receptores de adenosina. Entretanto, houve bloqueio nos efeitos de agonistas não BZDs dos receptores BZDs, como as

ciclopirrolonas (p. ex., zopiclona) e as triazolopiridazinas. Os efeitos hipnótico, sedativo e de inibição psicomotora dos BZDs são rapidamente neutralizados após administração IV (1 a 2 minutos) de flumazenil. Essas ações podem reaparecer em poucas horas, dependendo da meia-vida dos BZDs utilizados e da relação existente entre as doses de agonista e antagonista ingeridas. Em BZDs de ação prolongada, poderão ser necessárias novas doses de flumazenil. É bem tolerado mesmo em doses elevadas.

Pode apresentar atividade agonista intrínseca fraca, como, por exemplo, ação anticonvulsivante.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* ansiedade, náusea, sintomas de abstinência aos BZDs, taquicardia, bradicardia, vômito, agitação, confusão, dispneia, hiperventilação, labilidade emocional, vasodilatação cutânea, dor no local da injeção, fadiga, cefaleia, visão borrada e tontura.

*Menos comuns:* convulsões e ataque de pânico.<sup>4</sup>



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ antagonista dos BZDs, nas seguintes situações:
  - superdose accidental ou induzida (tentativa de suicídio);<sup>2,3</sup>
  - encerramento de anestesia geral induzida e mantida por BZDs;<sup>1</sup>
  - em procedimentos diagnósticos ou terapêuticos de curta duração;<sup>1</sup>
- ▶ para definir, em casos de inconsciência por causa desconhecida, se o fármaco envolvido é um BZD.<sup>2,3</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ tratamento para retirada do uso crônico de BZDs.<sup>4</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade ao flumazenil;
- ▶ pacientes que receberam BZDs para controle de condições potencialmente fatais (p. ex., controle de pressão intracraniana ou estado epilético);
- ▶ indivíduos com sinais de intoxicação por ADTs.



## INTOXICAÇÃO

Não foram observados sintomas de *overdose* mesmo quando o flumazenil foi administrado em doses de até 100 mg.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Embora estudos com animais tratados com altas doses de flumazenil não tenham revelado evidência de mutagenicidade, teratogenicidade ou prejuízo da fertilidade, deve-se observar o princípio médico de não administrar medicamentos nos primeiros meses de gravidez, sobretudo aqueles cuja segurança nessa situação não esteja bem estabelecida, exceto quando absolutamente necessário, e pelo menor prazo e na menor dose efetiva. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

A administração de flumazenil em situações de emergência não está contraindicada durante a lactação.

## **CRIANÇAS**

A meia-vida de eliminação em crianças acima de 1 ano é mais invariável do que em adultos, em média 40 minutos, geralmente entre 20 e 75 minutos. O *clearance* e o volume de distribuição, normatizados por peso corporal, são os mesmos que os de adultos.

## IDOSOS

A farmacocinética do flumazenil não é significativamente afetada nos idosos.



## LABORATÓRIO

Não há relato de alterações em exames laboratoriais.



## PRECAUÇÕES

1. Cuidados especiais são necessários quando o flumazenil é utilizado em casos de intoxicações mistas, uma vez que os efeitos tóxicos (como convulsões ou arritmias cardíacas) das substâncias associadas na *overdose* (especialmente ADTs) podem surgir com a reversão dos efeitos do BZD.
2. O uso de flumazenil não é recomendado em pacientes epiléticos que venham recebendo BZD por período prolongado. Apesar de esse medicamento exercer um leve efeito intrínseco anticonvulsivante, a supressão abrupta das ações protetoras de um agonista BZD pode levar a quadros de convulsão nesses indivíduos.
3. Pacientes que receberam flumazenil para reversão dos efeitos de BZDs devem ser monitorados em relação a sedação, depressão respiratória ou outro efeito residual do BZD, por um período apropriado, dependendo da dose e da duração desses efeitos.
4. Quando o flumazenil for usado com bloqueadores neuromusculares, não deve ser injetado até que os efeitos dos bloqueadores estejam completamente revertidos.
5. O flumazenil deve ser aplicado com precaução em pacientes com traumatismo craniano sob uso de BZDs, pois pode desencadear convulsões ou alterar o fluxo sanguíneo cerebral.
6. Injeções rápidas de flumazenil devem ser evitadas em pacientes expostos a altas



doses e/ou por longos períodos aos BZDs, até 7 dias antes do seu uso, pois pode ocorrer síndrome da retirada, incluindo agitação, ansiedade, labilidade emocional, leve confusão e distorções sensoriais.

7. Deve ser utilizado com cautela em pacientes alcoolistas.
8. O flumazenil deve ser usado com cuidado nas seguintes situações: reversão da sedação consciente em crianças menores de 1 ano; tratamento de superdosagem de BZDs em crianças; ressuscitação em recém-nascidos de mães que usaram BZDs por ocasião do parto; e reversão dos efeitos sedativos dos BZDs usados para indução de anestesia geral em crianças.
9. Após administração IV de flumazenil, os pacientes, ainda que se tornem despertos e conscientes, devem ser alertados para que não dirijam nem manuseiem máquinas perigosas durante as primeiras 24 horas, pois os efeitos dos BZDs podem reaparecer.
10. Deve-se usar com cuidado em pacientes com insuficiência hepática. O *clearance* pode estar reduzido em 40 a 60% do valor normal em pacientes com insuficiência moderada e a 25% em pacientes com insuficiência grave, o que pode resultar em aumento no tempo de meia-vida.

## REFERÊNCIAS

1. Short TG, Young Y. Toxicity of intravenous anaesthetics. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2003;17(1):77-89. PMID [12751550]
2. Rhoney DH, Murry KR. National survey of the use of sedating drugs, neuromuscular blocking agents, and reversal agents in the intensive care unit. J Intensive Care Med. 2003;18(3):139-45. PMID [14984632]
3. Maxa JL, Ogu CC, Adeeko MA, Swaner TG. Continuous-infusion flumazenil in the management of chlordiazepoxide toxicity. Pharmacotherapy. 2003;23(11):1513-6. PMID [14620397]
4. Quaglio G, Pattaro C, Gerra G, Mathewson S, Verbanck P, Des Jarlais DC, et al. High dose benzodiazepine dependence: description of 29 patients treated with flumazenil infusion and stabilised with clonazepam. Psychiatry Research. 2012;198(3):457-62. PMID [22424905]



# FLUNARIZINA

## **FLUNARIN (LAB. ACHÉ)**

- ▶ Caixas com 60 comprimidos de 10 mg;
- ▶ frascos de 30 mL a 5 mg/mL.

## **FLUVERT (LAB. MEDLEY)**

► Caixas com 30 comprimidos de 10 mg.

## **FLUZIX (LAB. CAZI)**

- ▶ Caixas com 30 comprimidos de 10 mg.

## **VERTIGIUM (LAB. NEOQUÍMICA)**

► Caixas com 50 comprimidos de 10 mg.

## **VERTIX (LAB. ACHÉ)**

- ▶ Caixas com 20 ou 50 comprimidos de 10 mg;
- ▶ frascos de 30 mL a 5 mg/mL.

## **VERTIZAN (LAB. VITAZAN)**

► Caixas com 50 comprimidos de 10 mg.

## **VERTIZINE D (LAB. ACHÉ)**

► Caixas com 20 comprimidos contendo 10 mg de flunarizina + 3 mg de di-hidroergocristina.



## **FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR**

Em indivíduos saudáveis, o pico de concentração plasmática ocorre entre 2 e 4 horas após a ingestão. Com administração repetida de 10 mg/dia, as concentrações plasmáticas aumentam gradualmente, atingindo estado de equilíbrio após 5 a 6 semanas de uso. A flunarizina liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (cerca de 90%). Uma quantidade muito pequena é excretada inalterada pela urina. A excreção é principalmente biliar, responsável por 40 a 80% da eliminação. Sua meia-vida está entre 2 e 7 semanas. A distribuição ocorre em todos os tecidos, mas, no SNC, a concentração é menor que nos demais tecidos. Muitos casos de parkinsonismo induzido por flunarizina foram descritos especialmente em mulheres idosas em uso prolongado, devido à meia-vida longa do medicamento e à diminuição fisiológica do tônus dopaminérgico basal.<sup>1</sup>

A flunarizina é um medicamento que vem sendo utilizado há décadas, principalmente no tratamento da vertigem, dos déficits cognitivos relacionados a distúrbios cerebrovasculares e na profilaxia da MIG.<sup>2</sup> Em psiquiatria, o fármaco foi avaliado por meio de um ECR duplo-cego, com dose flexível e duração de 12 semanas no tratamento da esquizofrenia. Nesse estudo, 70 pacientes ambulatoriais foram alocados para tratamento com flunarizina (dose de ataque de 40 mg/dia por 1 semana, seguida de dose de 20 mg/dia, que poderia ser aumentada ou diminuída em 10 mg a cada avaliação) ou haloperidol (dose de 5 mg/dia, que poderia ser aumentada ou diminuída em 2,5 mg a cada avaliação). Os pacientes de ambos os grupos apresentaram melhora significativa dos sintomas positivos, negativos e gerais da esquizofrenia, e os efeitos colaterais no grupo da flunarizina foram mínimos.<sup>3</sup>

A flunarizina é geralmente bem tolerada. A dose habitual para tratamento de enxaqueca e vertigem é de 10 mg/dia. As doses de flunarizina propostas para epilepsia, esquizofrenia e hemiplegia alternante da infância são 40, 30 e 5 a 20 mg/dia, respectivamente.





## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A flunarizina é uma piperazina inibidora dos canais de cálcio (dos tipos T, L e N) e bloqueadora dos canais de sódio da membrana plasmática, além de bloquear os receptores D<sub>2</sub> de dopamina. Produz, ainda, aumento das ações mediadas pela adenosina (importante neuromodulador), com efeito neuroprotetor em modelos de isquemia cerebral, lesões nervosas, privação de NGF e implante neuronal.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* sonolência, ganho de peso, cefaleia.

*Menos comuns:* acatisia, astenia, boca seca, visão borrada, depressão, diplopia, discinesia tardia, insônia, epigastralgia, eritema multiforme, hipertrofia gengival, hiperprolactinemia, irritabilidade, náusea, parkinsonismo, porfiria, tromboflebite, sintomas depressivos.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ vertigem;<sup>4</sup>
- ▶ profilaxia da MIG;<sup>5</sup>
- ▶ cefaleia em salvas;<sup>6</sup>
- ▶ hemiplegia alternante da infância;<sup>7</sup>

- ▶ ataxia cerebelar.

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ epilepsia;<sup>8</sup>
- ▶ déficits cognitivos relacionados a distúrbios cerebrovasculares;<sup>9</sup>
- ▶ esquizofrenia.<sup>3</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade à flunarizina ou à cinarizina;
- ▶ fase aguda de um AVC;
- ▶ amamentação;
- ▶ pacientes com cardiopatias descompensadas, doenças infecciosas, ECEs e depressão grave.



## INTOXICAÇÃO

Pacientes com intoxicação por flunarizina devem ser hospitalizados e monitorados. Os sintomas incluem sedação, agitação e taquicardia. A realização de lavagem gástrica e o uso de carvão ativado podem ser úteis.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

Não há evidência suficiente de segurança no uso de flunarizina durante a gestação. Como é excretada no leite materno, seu uso deve ser evitado na amamentação.

## **CRIANÇAS**

A flunarizina tem sido utilizada em condições como enxaqueca e hemiplegia alternante da infância, no entanto, uma metanálise recente questiona a eficácia do fármaco nessas situações.<sup>10</sup>

## IDOSOS

A ocorrência de parkinsonismo é maior em idosos sob uso prolongado de flunarizina.



## LABORATÓRIO

De maneira geral, não interfere nos testes laboratoriais. Pode aumentar o nível de prolactina.

## REFERÊNCIAS

1. Chouza C, Scaramelli A, Caamaño JL, De Medina O, Aljanati R, Romero S. Parkinsonism, tardive dyskinesia, akathisia and depression induced by flunarizine. *Lancet*. 1986;1(8493):1303-4. PMID [2872433]
2. Todd PA, Benfield P. Flunarizine: a reapraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in neurological disorders. *Drugs*. 1989;38(4):481-99. PMID [2684591]
3. Bisol LW, Brunstein MG, Ottoni GL, Ramos FL, Borba DL, Daltio CS, et al. Is flunarizine a long-acting oral atypical antipsychotic? A randomized clinical trial versus haloperidol for the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(10):1572-9. PMID [19192440]
4. Schmidt R, Oestreich W. Flunarizine in the treatment of vestibular vertigo: experimental and clinical data. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;18Suppl 8:S27-S30. PMID [1726733]
5. Leone M, Grazzi L, La Mantia L, Bussone G. Flunarizine in migraine: a minireview. *Headache*. 1991;31(6):388-91. PMID [1889980]
6. Astarloa R, Gila L, Gobernado JM. Cluster headache and intercalated seizures in a young man: therapeutic effectiveness of flunarizine. *Headache*. 1989;29(6):377-8. PMID [2759846]
7. Neville BG, Ninan M. The treatment and management of alternanting hemiplegia of childhood. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49(10):777-80. PMID [17880649]
8. Pledger GW, Sackerllares JC, Treiman DM, Pellock JM, Wright FS, Mikati M, et al. Flunarizine for treatment of partial seizures: results of a concentration-controlled trial. *Neurology*. 1994;44(10):1830-6. PMID [7936231]

9. Agnoli A, Manna V, Martucci N, Fiovaranti, M. Ferromilone F, Cananzi A, et al. Randomized double-blind study of flunarizine versus placebo in patients with chronic cerebrovascular disorders. *Int J Clin Pharmacological Res.* 1988;8(3):189-97. PMID [3042644]
10. El-Chammas K, Keyes J, Thompson N, Vijayakumar J, Becher D, Jackson JL. Pharmacologic treatment of pediatric headaches: a meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2013;167(3):250-8. PMID [23358935]



# FLUNITRAZEPAM



**ROHYPNOL**

1 mg

## **ROHYDORM (EMS SIGMA PHARMA)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos divisíveis de 1 ou 2 mg.



## ROHYPNOL (LAB. ROCHE)

► Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 1 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O flunitrazepam tem efeito ansiolítico, anticonvulsivante, miorrelaxante e hipnótico. É 10 vezes mais potente que o diazepam. É absorvido completamente quando ingerido por VO, e sua concentração plasmática máxima é atingida entre 1 e 4 horas. Tem início de ação rápido, com a sedação ocorrendo entre 20 e 30 minutos após a ingestão. Liga-se às proteínas plasmáticas em 80%. O flunitrazepam é quase totalmente biotransformado antes de sua eliminação. O CYP3A4 é o principal citocromo P450 relacionado à 3-hidroxilação e N-desmetilação<sup>1</sup> do flunitrazepam, mas o CYP2C9 e o CYP2C19<sup>2</sup> também catalisam sua N-desmetilação. Em humanos, os principais metabólitos do flunitrazepam são o N-desmetilflunitrazepam, no plasma, e o 3-hidroxi flunitrazepam e o 7-aminoflunitrazepam, na urina. Os efeitos clínicos devem-se, sobretudo, ao composto original: o flunitrazepam. No entanto, o N-desmetilflunitrazepam também é metabolicamente ativo nos seres humanos. O flunitrazepam tem meia-vida de eliminação de aproximadamente 25 horas, mas seu efeito clínico tem duração de cerca de 8 horas.<sup>2</sup> O flunitrazepam produz comprometimento da psicomotricidade por pelo menos 12 horas após sua ingestão. Para a interrupção do tratamento após uso prolongado, é recomendada a redução gradativa da dose para evitar sintomas de abstinência, que se caracterizam por cefaleia, dores musculares, ansiedade, inquietação, confusão mental, irritabilidade, sensibilidade aumentada à luz, sons ou contato físico, parestesias, alucinações e crises convulsivas. O flunitrazepam é utilizado no tratamento da insônia,<sup>3,4</sup> com eficácia semelhante à da zopiclona e à do triazolam; diminui o tempo para o início do sono, aumenta o tempo total de sono e reduz o número de despertares durante a noite.<sup>5</sup> Já é utilizado também no tratamento de sintomas de agressividade em indivíduos psicóticos, visando à sua sedação, administrado por via IM<sup>6</sup> (os efeitos podem ser observados em 30 minutos) ou IV.<sup>7</sup> Também é descrito o uso como sedativo, ou hipnótico, na noite que precede uma cirurgia,<sup>3,8</sup> ou mesmo horas antes.<sup>8</sup>

As doses habituais são de 0,5 a 1 mg antes de deitar. Quando a insônia é grave, pode ser usado de 1 a 2 mg/dia. Como indutor anestésico, de 1 a 2 mg IM ou IV (não

disponível no Brasil).



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O flunitrazepam potencializa o efeito inibitório do GABA, modulando a atividade no complexo receptor GABA<sub>A</sub>-benzodiazepina por meio de sua ligação com seu sítio específico.<sup>3</sup> Essa ligação aumenta a frequência da abertura dos canais de cloro, cuja entrada no neurônio é regulada por tal neurotransmissor, promovendo a hiperpolarização da célula, o que resulta no aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC. Pode ocorrer perda da ação hipnótica após o uso repetido por algumas semanas.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* sonolência diurna, sedação, diminuição da atenção, cefaleia, fraqueza, embotamento emocional, incoordenação motora, diplopia, cansaço, confusão mental.

*Menos comuns:* agitação, agressividade, alteração da função hepática, alucinações, amnésia anterógrada, angioedema, ansiedade de rebote, boca seca, bradicardia, cólica abdominal, constipação, déficit cognitivo, déficit de memória, delírios, dependência, depressão, depressão respiratória, desinibição, diminuição da libido, disforia, exantema, gosto metálico, hipersensibilidade a estímulos, hiperacusia, hipotensão, hipotonia, icterícia, impotência, inquietude, insônia de rebote, insuficiência cardíaca, irritabilidade, náuseas, parada cardíaca, pesadelos, prurido, psicose, relaxamento muscular, tontura, *rash* cutâneo, rubor, vertigem, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ insônia,<sup>3,5</sup>
- ▶ sedação pré-cirúrgica.<sup>8</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ controle do comportamento agressivo em psicóticos.<sup>6,7</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

## ABSOLUTAS

- ▶ Hipersensibilidade a BZDs ou a qualquer componente da fórmula;<sup>4</sup>
- ▶ insuficiência hepática grave;
- ▶ insuficiência respiratória grave;
- ▶ síndrome da apneia do sono;
- ▶ *miastenia gravis*.

## RELATIVAS

- ▶ IR grave;
- ▶ história de dependência química.



## INTOXICAÇÃO

Os sintomas de intoxicação incluem sonolência, relaxamento muscular, ataxia, nistagmo, diminuição dos reflexos e confusão mental; pode evoluir para arreflexia, depressão cardiorrespiratória e coma.

## MANEJO

- ▶ Monitorar os sinais vitais.
- ▶ Adotar medidas de suporte gerais (hidratação parenteral e permeabilidade de vias aéreas).
- ▶ Realizar esvaziamento gástrico se a ingestão for recente.

O flumazenil pode ser útil no tratamento e no diagnóstico diferencial das intoxicações. Aplica-se 0,3 mg, IV, em 15 segundos, com doses subsequentes de 0,3 mg a cada 60 segundos até o máximo de 2 mg. Em pacientes tratados cronicamente com BZDs, o uso do flumazenil deve ser lento, pois podem surgir sintomas de abstinência. Caso não ocorra melhora significativa do estado de consciência e da função respiratória após doses repetidas do medicamento, deve-se cogitar a possibilidade de causa não benzodiazepínica de intoxicação. Nesses casos, pode ser útil a realização de um *screening* de urina para a detecção de outras substâncias. O flumazenil também pode ser utilizado para reverter os efeitos do flunitrazepam depois de uma cirurgia.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Recomenda-se não usar o medicamento no 1º e no 3º trimestres e evitar a polifarmácia. Apesar de o risco de fenda palatina e lábio leporino ser inferior ao proposto em estudos anteriores, de acordo com uma metanálise, o risco absoluto de tais malformações em decorrência do uso de BZDs é inferior a 1%.<sup>9</sup> A concentração de BZDs no cordão umbilical pode ser maior do que no plasma materno, e tanto o feto quanto o recém-nascido são muito menos capazes de metabolizá-los que o adulto. O uso por ocasião do parto deprime o SNC do recém-nascido, sobretudo se prematuro. O uso contínuo (em altas doses e por período prolongado) do diazepam no 2º e no 3º trimestres da gravidez produz acúmulo no recém-nascido, sendo descritas duas síndromes: a da criança hipotônica e a de abstinência.

## **LACTAÇÃO**

Os BZDs são excretados no leite, podendo produzir sonolência, apatia, dificuldades de sucção e letargia nos bebês. O flunitrazepam não deve ser utilizado por lactantes.



## **CRIANÇAS**

Em geral, as crianças são sensíveis aos efeitos colaterais dos BZDs. Pode ocorrer excitação paradoxal, especialmente em crianças hipercinéticas.

## IDOSOS

A metabolização dos BZDs é mais lenta nessa faixa etária. Os idosos apresentam maior risco de reações adversas, como comprometimento do desempenho motor e da memória, confusão mental, ataxia, sedação diurna e queda. Uma das causas mais comuns de quadros confusionais reversíveis nos idosos é o uso excessivo de BZDs, mesmo em pequenas doses.

Reações paradoxais são mais comuns nessa população, principalmente se houver comprometimento cerebral associado.



## LABORATÓRIO

Não há exames utilizados de rotina.



## PRECAUÇÕES

1. Recomendar ao paciente cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas. Estudos comprovam que há diminuição do desempenho psicomotor na manhã seguinte à ingestão noturna de flunitrazepam: os reflexos ficam diminuídos, além de ocorrer sonolência diurna.<sup>10</sup>
2. Evitar o uso concomitante de bebidas alcoólicas, assim como de outras substâncias que potencializem o efeito sedativo (p. ex., barbitúricos).
3. Alcoolistas, usuários de drogas e portadores de transtornos da personalidade graves tendem a abusar de BZDs, evitar prescrevê-los a esses indivíduos.
4. Flunitrazepam pode causar dependência física e psicológica. Um estudo observacional desenvolvido na Noruega examinou o risco para uso excessivo de BZDs e efeito dos fatores de risco. Foi observado que se o primeiro BZD prescrito for nitrazepam/flunitrazepam, ou oxazepam, o risco para aumentos de

dose é maior que se iniciado o tratamento com diazepam,<sup>11</sup> e que o risco para aumento de dose eleva-se com o maior tempo de uso do fármaco, reforçando, assim, a importância de se ter, desde o início do tratamento, um planejamento para a posterior interrupção do uso.

5. Pacientes com alteração hepática devem receber dosagem reduzida.
6. O uso deve ser, sempre que possível, breve e intermitente, interrompendo-se o medicamento assim que houver alívio dos sintomas. Evitar o uso crônico do flunitrazepam.
7. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção glicose-galactose não devem receber esse medicamento.

## REFERÊNCIAS

1. Mizuno K, Katoh M, Okumura H, Nakagawa N, Negishi T, Hashizume T, et al. Metabolic activation of benzodiazepines by CYP3A4. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(2):345-51. PMID [19005028]
2. Gafni I, Busto UE, Tyndale RF, Kaplan HL, Sellers EM. The role of cytochrome P450 2C19 activity in flunitrazepam metabolism in vivo. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23(2):169-75. PMID [12640218]
3. Mendelson W. Hypnotic medications: mechanisms of action and pharmacologic effects. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 483.
4. Rohypnol® (Flunitrazepam) [Internet]. São Paulo: Roche; 2014. [capturado em 13 jan 2015]. Disponível em: <http://www.roche.com.br>
5. Hajak G, Clarenbach P, Fischer W, Haase W, Ruther E. Zopiclone improves sleep quality and daytime well-being in insomniac patients: comparison with triazolam, flunitrazepam and placebo. *Int Clin Psychopharmacol.* 1994;9(4):251-61. PMID [7868847]
6. Dorevitch A, Katz N, Zemishlany Z, Aizenberg D, Weizman A. Intramuscular flunitrazepam *versus* intramuscular haloperidol in the emergency treatment of aggressive psychotic behavior. *Am J Psychiatry.* 1999;156(1):142-4. PMID [9892313]
7. Hatta K, Nakamura M, Yoshida K, Hamakawa H, Wakejima T, Nishimura T, et al. A prospective naturalistic study of intravenous medication in behavioural emergencies: haloperidol *versus* flunitrazepam. *Psychiatry Res.* 2010;178(1):182-5. PMID [20452043]

8. Wickstrom E, Allgulander C. Comparison of quazepam, flunitrazepam and placebo as single-dose hypnotics before surgery. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983;24(1):67-9. PMID [6131825]
9. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry*. 1996;153(5):592-606. PMID [8615404]
10. Gustavsen I, Bramness JG, Skurtveit S, Engeland A, Neutel I, Morland J, et al. Road traffic risk related to prescriptions of the hypnotics zopiclone, zolpidem, flunitrazepam and nitrazepam. *Sleep Med*. 2008;9(8):818-22. PMID[18226959]
11. Tvette IF, Bjørner T, Aursnes IA, Skomedal T. A 3-years survey quantifying the risk of dose escalation of benzodiazepines and congeners to identify risk factors to aid doctors to more rationale prescribing. *BMJ Open*. 2013;3(10):e003296. PMID [24097305]



**FLUOXETINA**



**DAFORIN**

20 mg



**FLUXENE**

10 mg



**FLUXENE**

20 mg



**PROZAC**

20 mg



**PSIQUIAL**

20 mg



**VEROTINA**

20 mg



**VEROTINA**

20 mg/mL



**VEROTINA**

90 mg



**ZYFLOXIN**

20 mg



**GENÉRICO**

20 mg  
(MEDLEY)



**GENÉRICO**

20 mg  
(ZYDUS)

## **DAFORIN (LAB. EMS SIGMA PHARMA)**

- ▶ Caixas com 20 cápsulas de 10 mg;
- ▶ caixas com 20 ou 30 cápsulas de 20 mg;
- ▶ caixas com 20, 30 ou 60 comprimidos de 20 mg;
- ▶ frascos com 20 mL de solução oral com 20 mg/mL.

## **DEPLOFOX (LAB. GREENPHARMA)**

► Caixas com 28 cápsulas de 20 mg.



## **DEPRAX (LAB. ACHÉ)**

► Caixas com 28 cápsulas de 20 mg.

## **DEPRESS (LAB. UNIÃO QUÍMICA)**

► Caixas com 14 ou 28 cápsulas de 20 mg.

## **FLUOX (LAB. THERASKIN)**

- ▶ Caixas com 14 ou 28 comprimidos de 20 mg;
- ▶ frascos com 20 mL de solução oral a 20 mg/mL.

## **FLUOXETIN (LAB. CRISTÁLIA)**

► Caixas com 500 cápsulas de 20 mg.

## **CLORIDRATO DE FLUOXETINA (LAB. BIOSINTÉTICA, BRAINFARMA)**

► Caixas com 30 cápsulas de 20 mg.

## **CLORIDRATO DE FLUOXETINA (LAB. EMS)**

- ▶ Caixas com 14, 28 ou 30 cápsulas de 20 mg;
- ▶ caixas com 20 ou 28 cápsulas de 10 mg;
- ▶ caixas com 20 ou 30 comprimidos de 20 mg;
- ▶ frascos com 20 mL de solução oral a 20 mg/mL.

## **CLORIDRATO DE FLUOXETINA (LAB. EMS SIGMA PHARMA)**

- ▶ Caixas com 20 ou 28 cápsulas de 10 mg;
- ▶ caixas com 30 cápsulas de 20 mg;
- ▶ caixas com 28 comprimidos de 20 mg;
- ▶ frascos com 20 mL de solução oral a 20 mg/mL.

## **CLORIDRATO DE FLUOXETINA (LAB. GERMED)**

- ▶ Caixas com 20 ou 28 cápsulas de 10 mg;
- ▶ caixas com 14 ou 28 cápsulas de 20 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 20 mg;
- ▶ frascos com 20 mL de solução oral a 20 mg/mL.



## **CLORIDRATO DE FLUOXETINA (LAB. HIPOLABOR)**

► Caixas com 7, 14 ou 28 cápsulas de 20 mg.

## **CLORIDRATO DE FLUOXETINA (LAB. LEGRAND PHARMA)**

- ▶ Caixas com 28 cápsulas de 20 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 20 mg.

## **CLORIDRATO DE FLUOXETINA (LAB. ZYDUS NIKKHO)**

► Caixas com 30 cápsulas de 20 mg.

## **CLORIDRATO DE FLUOXETINA (LAB. RANBAXY)**

► Caixas com 7, 10, 14, 28 ou 30 cápsulas de 20 mg.

## **CLORIDRATO DE FLUOXETINA (LAB. SANDOZ)**

► Caixas com 20 ou 30 cápsulas de 20 mg.

## **CLORIDRATO DE FLUOXETINA (LAB.TEUTO)**

- ▶ Caixas com 28 cápsulas de 20 mg;
- ▶ frascos com 20 mL de solução oral a 20 mg/mL.

## **CLORIDRATO DE FLUOXETINA (LAB. MEDLEY)**

- ▶ Caixas com 14 ou 28 cápsulas de 20 mg;
- ▶ frascos com 20 mL de solução oral a 20 mg/mL.

## **CLORIDRATO DE FLUOXETINA (LAB. WIETH)**

- ▶ Frascos com 10 ou 20 mL de solução oral a 20 mg/mL.



## **FLUXENE (LAB. EUROFARMA)**

- ▶ Caixas com 14 ou 28 cápsulas de 10 mg;
- ▶ caixas com 14, 28 ou 60 cápsulas de 20 mg.

## **NEO FLUOXETIN (LAB. HYPERMARCAS)**

► Caixas com 28 cápsulas de 20 mg.

## **PROZAC (LAB. ELI LILLY)**

► Caixas com 7, 14, 28 ou 30 cápsulas de 20 mg.

## **PROZEN (LAB. TEUTO)**

- ▶ Caixas com 7, 14 ou 28 cápsulas de 20 mg;
- ▶ frascos com 10 ou 20 mL de solução oral a 20 mg/mL.

## **PSIQUIAL (LAB. MERCK)**

► Caixas com 14 ou 28 comprimidos de 20 mg.

## **VEROTINA (LAB. LIBBS)**

- ▶ Caixas com 14 ou 28 comprimidos de 20 mg;
- ▶ caixas com 2 ou 4 cápsulas de liberação lenta de 90 mg;
- ▶ frascos com 20 mL de solução oral a 20 mg/mL.

## ZYFLOXIN (LAB. ZYDUS NIKKHO)

► Caixas com 30 cápsulas de 20 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A fluoxetina é rapidamente absorvida no TGI, apresentando concentração plasmática máxima entre 6 e 8 horas após a administração. Os alimentos parecem não afetar sua biodisponibilidade sistêmica, mas podem retardar sua absorção. É metabolizada no fígado, sendo a norfluoxetina seu metabólito mais ativo. A excreção é principalmente por via urinária. O início da ação antidepressiva ocorre entre a 1ª e a 3ª semana de tratamento, sendo que o efeito ótimo requer 4 semanas ou mais de uso. Apresenta alta taxa de ligação às proteínas e tem um grande volume de distribuição. A meia-vida de eliminação é de 2 a 3 dias, enquanto a de seu metabólito norfluoxetina varia entre 7 e 9 dias. A meia-vida prolongada assegura que, quando o tratamento é interrompido, o princípio ativo persiste no organismo por semanas. Isso deve ser levado em consideração quando houver necessidade de interrupção do tratamento ou quando forem prescritos medicamentos que possam interagir com a fluoxetina e a norfluoxetina.

A eficácia e a tolerabilidade da fluoxetina no tratamento do TDM foram verificadas em vários ensaios clínicos, sendo um dos antidepressivos mais utilizados nessa condição.<sup>1,2</sup> Em um estudo recente, mostrou-se tão efetiva quanto os ADTs e menos efetiva que a sertralina e a venlafaxina.<sup>3</sup> Mais recentemente, diversos estudos têm comprovado a eficácia da associação da fluoxetina com a olanzapina no tratamento da depressão bipolar e da depressão resistente.<sup>4</sup>

Outros transtornos nos quais a fluoxetina também se mostrou eficaz incluem principalmente o TOC,<sup>1</sup> o TP com ou sem agorafobia,<sup>1</sup> a bulimia nervosa,<sup>1</sup> o transtorno disfórico pré-menstrual<sup>5</sup> e o transtorno depressivo persistente (distímia).<sup>6</sup> A fluoxetina também é amplamente utilizada em diversas outras condições psiquiátricas.

As doses habituais no tratamento da depressão variam de 20 a 40 mg/dia. Recomenda-se iniciar com 20 mg/dia. As formulações para liberação lenta entérica, com a administração de uma cápsula semanal de 90 mg, em princípio, produzem menos efeitos colaterais digestivos e podem ser úteis para uso prolongado nos tratamentos de manutenção. Para utilização dessa apresentação, interrompe-se a fluoxetina (20 mg) e

inicia-se a fórmula de liberação lenta dentro de 7 dias, idealmente no terceiro dia. No tratamento do TP, recomenda-se começar com 5 mg/dia, para prevenir o aparecimento de inquietude e ansiedade, comuns no início do uso, e aumentar lentamente até chegar a 20 mg/dia. No tratamento do TOC e da bulimia nervosa, frequentemente se deve utilizar dosagens mais altas: de 60 a 80 mg/dia. Doses acima de 80 mg/dia não foram sistematicamente avaliadas. Deve-se utilizar doses menores em indivíduos com doença hepática, naqueles com algum grau de IR ou em idosos. No caso de dose única, administrar durante ou logo após as refeições, para evitar irritação gástrica. A administração matinal é preferida para evitar insônia, embora eventualmente possa promover sonolência. Nesses casos, pode ser utilizada à noite.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A fluoxetina inibe seletivamente a recaptção pré-sináptica de serotonina, facilitando a neurotransmissão serotoninérgica. Diferentemente dos ADTs, apresenta efeitos mínimos na recaptção de noradrenalina e dopamina. Não tem afinidade com receptores muscarínicos, histaminérgicos  $H_1$  e  $\alpha 1$ -adrenérgicos, que estão relacionados aos efeitos anticolinérgicos, sedativos e cardiovasculares desses medicamentos. Não tem ação sobre a MAO. Parece causar algum bloqueio dopaminérgico e de dessensibilização dos receptores 5-HT<sub>1</sub> e 5-HT<sub>2</sub>. Tanto a fluoxetina como a norfluoxetina exercem ações semelhantes. Por seus efeitos serotoninérgicos, causa diminuição do apetite e do sono, além de disfunções sexuais. Não produz efeito mensurável sobre o ECG. A fluoxetina altera o padrão de sono, levando ao aumento da fase 1 e da latência para o período REM e à diminuição do tempo total de sono REM.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* náusea, cefaleia, diminuição do apetite, dor abdominal, insônia, nervosismo, sudorese excessiva.



*Menos comuns:* acatisia, alergia, alopecia, alteração da função hepática, alteração do paladar, anorexia, ansiedade, anorgasmia, apatia, aumento do apetite, boca seca, bocejos, bradicardia, calafrios, calorões, convulsão, diarreia, diminuição da libido, dismenorreia, distonia, distúrbios da coagulação, dor epigástrica, dor nas costas, dor muscular, ER, fotossensibilidade, fraqueza, gagueira, ganho de peso, hipoglicemia, hiponatremia, ideação suicida, impotência, irritabilidade, labilidade emocional, midríase, mioclono, palpitações, parkinsonismo, pele seca, perda de peso, queda de cabelo, pesadelos, sedação, SIADH, síndrome serotoninérgica (inquietação, tremores, sonolência, taquicardia, tontura, tremores finos), urticária, vasculites, virada maníaca, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ TDM;<sup>1,2</sup>
- ▶ episódio depressivo do TB (associada à olanzapina);<sup>4</sup>
- ▶ TOC;<sup>1</sup>
- ▶ TP;<sup>1</sup>
- ▶ bulimia nervosa;<sup>1</sup>
- ▶ TEPT;<sup>7</sup>
- ▶ transtorno disfórico pré-menstrual;<sup>5</sup>
- ▶ transtorno depressivo persistente (distímia).<sup>6</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ TAS;
- ▶ transtorno dismórfico corporal;
- ▶ tricotilomania;
- ▶ hipocondria;
- ▶ TAG;
- ▶ comportamento agressivo em pacientes com transtorno da personalidade *borderline*;
- ▶ sintomas negativos da esquizofrenia em associação com APs;
- ▶ comportamentos repetitivos nos TEA;
- ▶ enurese noturna;

- ▶ anorexia nervosa;
- ▶ transtorno de compulsão alimentar;
- ▶ transtorno explosivo intermitente;
- ▶ EP;
- ▶ comportamentos de automutilação;
- ▶ obesidade;
- ▶ profilaxia da enxaqueca;
- ▶ profilaxia da depressão pós-AVC;
- ▶ dor neuropática.



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade conhecida ao fármaco.
- ▶ Em combinação ou dentro de 14 dias após suspensão de IMAOs. É necessário um intervalo de pelo menos 5 semanas (ou talvez mais, no caso de tratamento crônico ou em altas doses) após a suspensão da fluoxetina e o início de um IMAO.
- ▶ Em combinação com a tioridazina. Deve-se aguardar no mínimo 5 semanas após o término do tratamento com fluoxetina para administrá-la, devido ao risco de arritmias ventriculares graves e morte súbita, potencialmente associada à elevação dos níveis de tioridazina.



## INTOXICAÇÃO

Os efeitos causados pela *overdose* de fluoxetina incluem agitação, insônia, tremor, náusea, vômito, taquicardia e aumento da PA. Medidas de suporte devem ser instituídas para manter a ventilação e a oxigenação adequadas. A função cardíaca e os sinais vitais devem ser monitorados. A conduta inicial é provocar êmese ou realizar lavagem gástrica e/ou a administração de carvão ativado com sorbitol. A diálise não é efetiva, e não há antídoto específico para a fluoxetina e seu metabólito norfluoxetina.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Não há comprovação consistente de incidência maior de teratogênese ou de distúrbios neurodesenvolvimentais em gestantes que utilizaram a fluoxetina do que na população em geral. Uma metanálise recente demonstrou um pequeno aumento de malformações com o uso de fluoxetina, ainda que os resultados não tenham sido consistentes.<sup>8</sup> Quando usada no fim da gestação, o recém-nascido pode apresentar sintomas transitórios de retirada do medicamento (p. ex., tremores transitórios, dificuldade na amamentação, taquipneia e irritabilidade).<sup>9</sup> Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

A fluoxetina é secretada no leite materno. Em função de apresentar a meia-vida mais longa entre os ISRSs, seria uma opção menos viável durante a lactação em relação aos demais ISRSs. As implicações resultantes da exposição à fluoxetina pelo lactente são incertas, mas há relatos de caso evidenciando aumento de irritabilidade, dificuldades de amamentação, insônia e choro incontrolável em lactentes cujas mães utilizaram fluoxetina.<sup>9</sup>

A fluoxetina pode ser administrada durante a gravidez e a lactação se os benefícios do tratamento justificarem o risco potencial do medicamento.<sup>9</sup>

## **CRIANÇAS**

A fluoxetina foi aprovada pela FDA para o tratamento do TDM e do TOC em crianças e adolescentes, apesar de também ser utilizada em outros transtornos psiquiátricos nessa faixa etária, para a qual é um dos antidepressivos com mais estudos demonstrando eficácia e segurança. Recomenda-se iniciar com doses mais baixas, em torno de 5 a 10 mg/dia, para prevenir a ocorrência de eventos adversos. Os estudos referem ativação comportamental, inquietude, cefaleia, sintomas gastrintestinais, agitação e insônia como efeitos adversos mais frequentes.

Comportamentos suicidas (pensamentos e tentativas de suicídio) e hostilidade foram mais comuns em crianças e adolescentes tratados com antidepressivos comparados àqueles tratados com placebo. A decisão de instituir o tratamento nessa faixa etária deve ser baseada nas necessidades clínicas, e os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quanto ao aparecimento de sintomas suicidas.<sup>10</sup>

## IDOSOS

Não foram observadas diferenças na segurança e na eficácia entre pacientes idosos e jovens. Outros relatos de experiências clínicas não identificaram diferença nas respostas de pacientes jovens ou idosos, mas uma sensibilidade maior de alguns indivíduos mais idosos não pode ser excluída. Pode ocorrer maior secreção do ADH em idosos que utilizam fluoxetina, sendo útil controle dos níveis séricos de sódio. Os idosos têm, ainda, perda maior de neurônios dopaminérgicos, sendo particularmente sensíveis às interações da fluoxetina com o lítio e os neurolépticos (tremores, ECEs). Em idosos, o metabolismo da fluoxetina é menor, e seus níveis séricos tendem a ser mais elevados do que em indivíduos jovens com doses semelhantes. Por essa razão, é necessário utilizar doses menores, começando com 10 mg/dia.

Em idosos, é comum o uso concomitante de diversos medicamentos. Deve-se lembrar, ainda, que a fluoxetina apresenta um perfil complexo de interações medicamentosas, na medida em que inibe acentuadamente algumas famílias de citocromos, o que deve ser levado em conta quando é prescrita para pacientes dessa faixa etária.



## LABORATÓRIO

Não ficou comprovado que, na dosagem diária de 20 a 60 mg, exista relação entre os níveis séricos e a resposta clínica. As concentrações plasmáticas de fluoxetina e norfluoxetina não parecem estar associadas aos resultados clínicos e não devem ser utilizadas para tomada de decisão em relação ao tratamento.



## PRECAUÇÕES

1. Erupção de pele, reações anafilactoides e sistêmicas progressivas, algumas vezes graves e envolvendo pele, fígado, rins ou pulmões, foram relatadas por pacientes tratados com fluoxetina. Após o aparecimento de erupção cutânea ou de outra

reação alérgica para a qual uma etiologia não pode ser identificada, a fluoxetina deve ser suspensa.

2. Foram relatados casos de *delirium*, associados a níveis séricos muito elevados de fluoxetina e norfluoxetina. Em pacientes com deficiência hepática, esse risco é maior.
3. Assim como com outros antidepressivos, a fluoxetina deve ser administrada com cuidado em pacientes com história de convulsões.
4. Em pacientes com DM, foram detectadas hipoglicemia (baixa taxa de açúcar no sangue) durante o tratamento e hiperglicemia (alta taxa de açúcar no sangue) após a suspensão do medicamento. Portanto, a dose de insulina e/ou hipoglicemiante oral deve ser ajustada durante o tratamento com fluoxetina e após sua suspensão.
5. Foram relatados casos de hiponatremia (alguns com sódio sérico abaixo de 110 mmol/L). A maioria desses casos ocorreu em idosos e pacientes que estavam tomando diuréticos ou com depleção de líquidos.
6. Assim como com outros antidepressivos, casos isolados de ideação e comportamentos suicidas foram relatados durante o tratamento com a fluoxetina ou logo após sua interrupção. Embora uma relação causal exclusiva para a fluoxetina em induzir tais comportamentos não tenha sido estabelecida, uma avaliação com vários antidepressivos indica um aumento de risco potencial para ideias e comportamentos suicidas em pacientes com menos de 25 anos. Os médicos devem ser consultados imediatamente se os pacientes relatarem pensamentos suicidas em qualquer fase do tratamento.
7. Tendo em vista relatos de sangramentos anormais com o uso dos ISRSs, recomenda-se cautela em pacientes utilizando fluoxetina concomitantemente a outros medicamentos que alteram a função plaquetária e em pacientes com risco de hemorragias.

## REFERÊNCIAS

1. Rossi A, Barraco A, Donda P. Fluoxetine: a review on evidence based medicine. *Ann Gen Hosp Psychiatry*. 2004;12;3(1):2. PMID [14962351]
2. Bech P, Cialdella P, Haugh MC, Birkett MA, Hours A, Boissel JP, et al. Meta-analysis of randomised controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression. *Br J Psychiatry*. 2000;176:421-8. PMID [10912216]
3. Magni LR, Purgato M, Gastaldon C, Papola D, Furukawa TA, Cipriani A, et al.



Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:CD004185. PMID [24353997]

4. Deeks ED, Keating GM. Spotlight on olanzapine/fluoxetine in acute bipolar depression. *CNS Drugs.* 2008;22(9):793-5. PMID [18698877]

5. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD001396. PMID [23744611]

6. Levkovitz Y, Tedeschini E, Papakostas GI. Efficacy of antidepressants for dysthymia: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(4):509-14. PMID [21527126]

7. Watts BV, Schnurr PP, Mayo L, Young-Xu Y, Weeks WB, Friedman MJ. Meta-analysis of the efficacy of treatments for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry.* 2013;74(6):e541-50. PMID [23842024]

8. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Roerecke M, Rehm J, Dennis CL, et al. Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. *J Clin Psychiatry.* 2013;74(4):e293-308. PMID [23656855]

9. Patil AS, Kuller JA, Rhees EH. Antidepressants in pregnancy: a review of commonly prescribed medications. *Obstet Gynecol Surv.* 2011;66(12):777-87. PMID [22192462]

10. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2007;297(15):1683-96. PMID [17440145]



# FLUPENTIXOL

## DEPIXOL (LAB. LUNDBECK)

Obs.: A comercialização foi descontinuada no Brasil. Existe o zuclopentixol, do mesmo laboratório, tanto em comprimidos como em ampolas injetáveis na forma comum e em *depot* (consultar *Zuclopentixol*).



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O di-hidroclorido de flupentixol é um AP do grupo das tioxantinas em uso há cerca de 50 anos no Reino Unido. Tem meia-vida entre 19 e 39 horas e, ao ser absorvido, liga-se às proteínas plasmáticas, sendo metabolizado pelo fígado e excretado, principalmente, nas fezes. A dose deve ser individualizada e ajustada de acordo com a gravidade dos sintomas e a tolerância ao fármaco. As dosagens para tratamento da esquizofrenia ficam entre 2 e 20 mg, enquanto doses mais baixas podem ser utilizadas em elevação do humor e sintomas de ansiedade (1 a 3 mg).<sup>1,2</sup>

A forma decanoato de flupentixol promove uma liberação lenta no local da injeção com prolongamento do tempo de ação. O início da ação normalmente acontece entre 24 e 72 horas depois da injeção, e a melhora dos sintomas continua durante 2 a 4 semanas. A dose de manutenção recomendada na forma de depósito é de 200 a 400 mg de flupentixol a cada 14 dias.<sup>3</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O flupentixol é um antagonista dopaminérgico considerado um AP “parcialmente atípico”, pois bloqueia fortemente os receptores  $D_2$ , mas com ação também nos receptores  $D_1$  e serotoninérgicos  $5-HT_{2A}$ . Está entre os APs que têm menor probabilidade de causar sedação e hipotensão, mas com propensão a ECEs. Tem efeito também nos sintomas negativos da esquizofrenia comparado a outros APAs.<sup>2,4-6</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* ECEs, tremor, agitação, boca seca e ganho de peso.

*Menos comuns:* constipação, dificuldade miccional, insônia, náusea, salivação e transpiração excessivas, visão borrada, SNM, elevação dos níveis séricos das transaminases, da fosfatase alcalina e da prolactina, dermatite esfoliativa e de contato, eczema, eosinofilia, eritema, erupção cutânea, galactorreia, icterícia, impotência e perda da libido, prurido, urticária e seborreia. A possibilidade de reações anafiláticas deve ser sempre lembrada.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- terapia de manutenção para pacientes com esquizofrenia cujas manifestações principais não incluem excitação, agitação ou hiperatividade.<sup>2,3,7</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ esquizofrenia e abuso de cocaína.<sup>8,9</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade aos tioxantenos;
- ▶ quadros de agitação psicomotora;
- ▶ depressão do SNC: estados letárgicos, suspeita ou confirmação de lesão subcortical;
- ▶ discrasias sanguíneas;
- ▶ FEO;
- ▶ doenças cerebrovasculares;
- ▶ IR e insuficiência hepática;
- ▶ alterações na condução cardíaca;
- ▶ DCVs graves;
- ▶ uso concomitante de doses elevadas de hipnóticos;
- ▶ suspeita ou diagnóstico de glaucoma;
- ▶ DP;
- ▶ psicose demencial.



## INTOXICAÇÃO

Frequentemente, ocorre sedação, precedida por agitação extrema, excitação e confusão mental. ECEs, colapso respiratório e circulatório também podem acontecer. O tratamento é sintomático. Em casos de superdose por VO, a lavagem gástrica deve ser feita imediatamente. Tanto na superdose por VO como na parenteral, devem ser adotadas medidas de suporte direcionadas para os sistemas respiratório e cardiovascular, sendo que nenhum medicamento adicional deve ser administrado até os sinais vitais estarem estáveis. Manter as vias aéreas funcionais; caso necessário, o paciente deve ser entubado. Em caso de hipotensão grave, a administração imediata de um fármaco

vasopressor por via IV deve ser efetuada. A adrenalina (epinefrina) está contraindicada nessas situações. Os medicamentos antiparkinsonianos só devem ser usados para ECEs.<sup>7</sup>



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

A segurança de sua administração durante a gravidez e a lactação não foi estabelecida, portanto, não deve ser usado durante esses períodos, a menos que, na opinião do médico, o benefício esperado para a paciente exceda o risco potencial para o feto ou a criança.

## **CRIANÇAS**

A segurança e a eficácia em crianças e adolescentes não foram estabelecidas; portanto, não é recomendado seu uso nessas faixas etárias, por falta de evidências clínicas.

## **IDOSOS**

É seguro para o uso em idosos. Inicialmente, a dose deve ser de 1/4 da recomendada para pacientes adultos.



## **PRECAUÇÕES**

1. Reações adversas graves podem ocorrer, sendo de difícil previsão. A avaliação da tolerância e da resposta e o estabelecimento de terapia de manutenção adequada requerem estabilização cuidadosa de cada paciente sob observação médica contínua.
2. Embora o flupentixol não seja sedativo, alguns pacientes podem apresentar sedação.
3. Deve ser usado com precaução em pacientes com história de convulsões, pois pode diminuir o limiar convulsivo.
4. Existe a possibilidade de desenvolvimento de discinesia irreversível quando os pacientes estão sob tratamento prolongado.
5. O efeito antiemético observado com flupentixol em estudos com animais também pode ocorrer em humanos, por conseguinte, sinais de toxicidade por outras substâncias ou sintomas de doenças como tumor cerebral e obstrução intestinal, podem ser mascarados por esse fármaco.
6. Deve ser evitado em pacientes que usam substâncias que aumentem o intervalo QT.
7. O uso de APs em pacientes com demência deve ser avaliado criteriosamente, visto o aumento de mortalidade nessa população.

## **REFERÊNCIAS**

1. PharmGKB [Internet]. Flupentixol. c2001-2015 [capturado em 13 jan. 2015]. Disponível em: <http://www.pharmgkb.org/drug/PA10268>
2. Shen X, Xia J, Adams CE. Flupentixol versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2012;11:CD009777. PMID [23152280]



3. Quraishi S, David A. Depot flupenthixol decanoate for schizophrenia or other similar psychotic disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD001470. PMID [10796442]
4. Reimold M, Solbach C, Noda S, Schaefer JE, Bartels M, Beneke M, et al. Occupancy of dopamine D(1), D (2) and serotonin (2A) receptors in schizophrenic patients treated with flupenthixol in comparison with risperidone and haloperidol. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;190(2):241-9. PMID [17111172]
5. Gattaz WF, Diehl A, Geuppert MS, Hubrich P, Schmitt A, Linde I, et al. Olanzapine versus flupenthixol in the treatment of inpatients with schizophrenia: a randomized double-blind trial. *Pharmacopsychiatry.* 2004;37(6):279-85. PMID [15551194]
6. Ruhrmann S, Kissling W, Lesch OM, Schmauss M, Seemann U, Philipp M. Efficacy of flupenthixol and risperidone in chronic schizophrenia with predominantly negative symptoms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31(5):1012-22. PMID [17412473]
7. International Programme on Chemical Safety. Flupenthixol [Internet]. [capturado em 13 jan 2015]. Disponível em: <http://www.inchem.org>.
8. Levin FR, Evans SM, Coomaraswamy S, Collins ED, Regent N, Kleber HD. Flupenthixol treatment for cocaine abusers with schizophrenia: a pilot study. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 1998;24(3):343-60. PMID [9741939]
9. Soyka M, De Vry J. Flupenthixol as a potential pharmacotreatment of alcohol and cocaine abuse/dependence. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2000;10(5):325-32. PMID [10974602]



**FLURAZEPAM**



**DALMADORM**

30 mg

## DALMADORM (LAB. VALEANT)

► Caixas com 30 comprimidos de 30 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O flurazepam é rapidamente absorvido no TGI, apresentando alta taxa de ligação proteica (97%). O início da ação ocorre entre 15 e 45 minutos após a ingestão, e a eficácia máxima como hipnótico é atingida depois de 2 a 3 dias.

É metabolizado no fígado. Destacam-se 2 metabólitos ativos: o hidroetilflurazepam, de meia-vida curta, e o N-desalquilflurazepam, com meia-vida entre 45 e 160 horas. A meia-vida do flurazepam é de 50 a 80 horas.<sup>1</sup> Após a administração contínua diária de 7 a 10 dias, obtém-se um platô cujo nível é 5 vezes superior ao da concentração obtida depois de 24 horas de uma administração isolada. Por causa da meia-vida de eliminação relativamente longa do N-desalquilflurazepam, o flurazepam está associado à ocorrência de efeitos residuais no dia seguinte.<sup>1,2</sup>

Estudos comprovam a eficácia do flurazepam no tratamento da insônia em dose única de 15 a 30 mg, com efetividade semelhante à do estazolam.<sup>3,4</sup> A dose inicial para um adulto jovem hígido é de 15 mg/dia, podendo ser aumentada para 30 mg/dia. Em idosos ou pacientes debilitados, usa-se a dose de 15 mg/dia. O efeito terapêutico do flurazepam pode ser observado tanto na insônia inicial quanto na intermediária ou na do fim da noite.<sup>5</sup>

A retirada deve ser feita de forma gradual, para evitar sinais e sintomas de abstinência. Os mais comuns são tremor, agitação, insônia, ansiedade, cefaleia e dificuldade para concentrar-se. Entretanto, em casos mais graves, podem ocorrer sudorese, fotofobia, hiperacusia, alucinações, insônia acentuada, espasmos musculares, alterações na percepção e, mais raramente, *delirium* e convulsões.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O flurazepam potencializa o efeito inibitório do GABA, modulando a atividade no complexo receptor GABA<sub>A</sub>-benzodiazepina por meio de sua ligação com seu sítio específico. Essa ligação altera a conformação de tais receptores, aumentando a afinidade do GABA com seus próprios receptores e a frequência da abertura dos canais de cloro, cuja entrada no neurônio é regulada por esse neurotransmissor, promovendo a hiperpolarização da célula, e, como resultado, há aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* sonolência diurna, hipocinesia, comprometimento da memória, cefaleia, ataxia, déficit de atenção, disartria, tontura.<sup>3,4</sup>

*Menos comuns:* agitação, agressividade, alteração da função hepática, alterações cutâneas, amnésia anterógrada, confusão mental, cólica abdominal, constipação, coma, dependência, diarreia, diminuição da libido, diplopia, dor no peito, fraqueza, impotência, inquietude, irritabilidade, letargia, náusea, palpitações, prurido, reação paradoxal, reações cutâneas, relaxamento muscular, sedação excessiva, vertigens, visão borrada, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ insônia (usado como indutor do sono).<sup>3,4</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Glaucoma;
- ▶ insuficiência respiratória ou DPOC;
- ▶ síndrome da apneia do sono;
- ▶ *miastenia gravis*;
- ▶ IR ou insuficiência hepática grave;
- ▶ hipersensibilidade aos BZDs.



## INTOXICAÇÃO

Os sintomas incluem ataxia, letargia, sonolência, diminuição dos reflexos e confusão, podendo evoluir para coma.

## MANEJO

- ▶ Monitorar os sinais vitais.
- ▶ Adotar medidas de suporte gerais (hidratação parenteral e permeabilidade de vias aéreas).
- ▶ O esvaziamento gástrico pode ser útil, se a ingestão for recente.
- ▶ O uso de flumazenil pode auxiliar no tratamento e no diagnóstico diferencial das intoxicações. Usa-se 0,3 mg, IV, em 15 segundos, com doses subsequentes de 0,3 mg a cada 60 segundos, até o máximo de 2 mg. Caso não ocorra melhora significativa do estado de consciência e da função respiratória, deve-se pensar em coma de etiologia não benzodiazepínica. Nesses casos, pode ser útil a realização de um *screening* de urina para detecção de outras substâncias. Em pacientes com intoxicação crônica, o uso do flumazenil deve ser lento, pois podem surgir sintomas de abstinência.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## GRAVIDEZ

A relação risco-benefício do uso de BZDs durante a gravidez deve sempre ser levada em conta. O uso de BZDs na gravidez foi inicialmente relacionado à ocorrência de fenda palatina e/ou lábio leporino em recém-nascidos. No entanto, diferenças metodológicas e de características das amostras possibilitaram o questionamento de tais achados,<sup>6</sup> sendo que a maioria dos estudos com humanos não indica aumento de tais anomalias com o uso do diazepam. Não existem informações específicas para o risco do uso do flurazepam.<sup>7</sup>

A concentração de BZDs no cordão umbilical pode ser maior do que no plasma materno, e tanto o feto quanto o recém-nascido são muito menos capazes de metabolizá-los do que uma pessoa adulta. O uso por ocasião do parto deprime o SNC do recém-nascido, sobretudo se prematuro, pois, devido à lipossolubilidade dessa classe de medicamentos, eles cruzam rapidamente a barreira placentária.

O uso contínuo, em altas doses e por período prolongado do diazepam, em especial no terceiro trimestre de gravidez, e consequentemente do flurazepam, pode ocasionar o acúmulo no recém-nascido, sendo descritas duas síndromes: a do bebê hipotônico e a de abstinência. A primeira caracteriza-se por hipotonia muscular, baixos escores de Apgar, hipotermia, reflexo da tosse prejudicado, dificuldade de sucção e depressão neurológica. Já a síndrome de abstinência envolve hipertonia, hiper-reflexia, inquietude, irritabilidade, convulsões, padrões anormais de sono, choro inconsolável, tremores, bradicardia, cianose e distensão abdominal. Esses sinais podem aparecer logo após o parto ou em até 3 semanas e estender-se ao longo de várias semanas. É muito provável que a ingestão continuada e em altas doses de flurazepam no 2º e no 3º trimestres produza sintomas semelhantes no recém-nascido.

Recomenda-se que se instrua às pacientes a descontinuação do uso ainda antes da gestação.

## **LACTAÇÃO**

O flurazepam não deve ser usado durante o aleitamento.



## **CRIANÇAS**

Não é recomendável para crianças menores de 15 anos, pois a segurança e a eficácia para essa faixa etária ainda não foram estabelecidas.

## **IDOSOS**

A meia-vida de eliminação do desalquilflurazepam é maior em idosos. Essa população apresenta maior risco de reações adversas, como comprometimento do desempenho motor e da memória, confusão mental, ataxia, sedação diurna e queda.<sup>2</sup> Recomenda-se cautela no uso nessa população e que a dose se limite a 15 mg.<sup>5</sup>

Reações paradoxais, como inquietude, agitação, irritabilidade, agressividade, delírios, pesadelos, alucinações, psicoses e comportamento inapropriado, podem ocorrer com o uso de BZDs, sendo mais frequentes em idosos. Caso isso aconteça, o tratamento deve ser descontinuado.



## **LABORATÓRIO**

A dosagem laboratorial não é utilizada rotineiramente.



## **PRECAUÇÕES**

1. Alertar o paciente para que tenha cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas perigosas; diversos estudos verificaram comprometimento da psicomotricidade no dia posterior ao uso noturno de flurazepam.<sup>2</sup>
2. Evitar o uso concomitante de bebidas alcoólicas. Ter cautela também com a associação a outras substâncias que potencializem o efeito sedativo (p. ex., barbitúricos).
3. Alcoolistas, dependentes químicos e pessoas com transtornos da personalidade graves tendem a abusar de BZDs. Evitar prescrevê-los a tais pacientes.
4. O uso deve ser com a menor dose efetiva possível, por um período breve.
5. Após o uso crônico, retirar lentamente, para evitar síndrome de abstinência.
6. Administrar com cuidado a pacientes com alteração hepática, renal ou diminuição

da função pulmonar.

7. A ocorrência de comportamentos complexos, como dirigir dormindo (assim como preparar e ingerir alimentos ou fazer telefonemas sem estar completamente desperto), tem sido descrita em pacientes em uso de hipnóticos-sedativos. Esses pacientes geralmente não se recordam do evento. Devido ao risco associado, recomenda-se descontinuar o uso do fármaco.<sup>5</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Engelhardt N, Shader RI. Pharmacokinetic determinants of dynamic differences among three benzodiazepine hypnotics. Flurazepam, temazepam, and triazolam. Arch Gen Psychiatry. 1989;46(4):326-32. PMID [2564763]
2. Boyle J, Wolford D, Gargano C, McCrea J, Cummings C, Cerchio K, et al. Next-day residual effects of gaboxadol and flurazepam administered at bedtime: a randomized double-blind study in healthy elderly subjects. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2009;24(2):61-71. PMID [18985628]
3. Scharf MB, Roth PB, Dominguez RA, Ware JC. Estazolam and flurazepam: a multicenter, placebo-controlled comparative study in outpatients with insomnia. J Clin Pharmacol. 1990;30(5):461-7. PMID [1971831]
4. Cohn JB, Wilcox CS, Bremner J, Ettinger M. Hypnotic efficacy of estazolam compared with flurazepam in outpatients with insomnia. J Clin Pharmacol. 1991;31(8):747-50. PMID [1880233]
5. DailyMed [Internet]. Flurazepam [capturado 14 jan 2015]. Disponível em: <http://daily.med.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm>.
6. McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. Reprod Toxicol. 1994;8(6):461-75. PMID [7881198]
7. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. Am J Psychiatry. 1996;153(5):592-606. PMID [8615404]



**FLUVOXAMINA**



**LUVOX**  
100 mg

## LUVOX (LAB. ABBOTT)

- ▶ Caixas com 8, 15 ou 30 comprimidos de 50 mg;
- ▶ caixas com 15 ou 30 comprimidos de 100 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A fluvoxamina foi o primeiro ISRS lançado no mercado. Isso ocorreu na Suíça, em 1983. Apresenta absorção por VO igual ou superior a 94%, a qual é afetada pela ingestão de alimentos, e a concentração plasmática máxima é alcançada em 2 a 8 horas após uma dose única, atingindo níveis de 31 a 87 mg/L. A meia-vida situa-se entre 17 e 22 horas, e o estado de equilíbrio dos níveis plasmáticos é alcançado em torno de 10 dias. Apresenta taxa de ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 77%, ligando-se, sobretudo, à albumina. Sua biodisponibilidade absoluta é de 50%. É bastante lipofílica, tendo um volume de distribuição de 25 L/kg. É metabolizada no fígado e eliminada na urina.<sup>1,2</sup> Em pacientes com doença hepática, observou-se redução de 30% na eliminação do fármaco, a qual, por sua vez, não é afetada por doença renal.<sup>1,2</sup>

A eficácia da fluvoxamina foi estabelecida por diversos estudos no tratamento do TDM,<sup>3,4</sup> do TOC,<sup>5</sup> do TAS<sup>6</sup> e do TP.<sup>6</sup> Apresentou eficácia também no tratamento dos transtornos de ansiedade na infância e na adolescência<sup>7</sup> e foi o primeiro ISRS a ser aprovado para o TOC em crianças e em adolescentes.<sup>8</sup>

Deve-se iniciar com 50 mg/dia, administrados em dose única antes de dormir por 3 a 4 dias, aumentando-se gradualmente 50 mg a cada 4 a 7 dias. A dose máxima recomendada é de 300 mg/dia no tratamento tanto da depressão como do TOC. Doses acima de 100 mg devem ser divididas em duas tomadas diárias. Se não puderem ser iguais, a dose maior deverá ser tomada à noite.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A fluvoxamina é um éter arakilcetona, não relacionado quimicamente à estrutura química dos demais antidepressivos. Sua ação principal é de inibição seletiva da recaptação de serotonina, não exercendo efeitos significativos em receptores histaminérgicos,  $\alpha$  ou  $\beta$ -adrenérgicos, muscarínicos e dopaminérgicos. Não tem efeito clínico substancial sobre o sistema cardiovascular, além de hipotensão, taquicardia ou palpitações (geralmente de grau leve), sendo, em princípio, um fármaco seguro para uso em pacientes com problemas cardiovasculares.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* náusea, cefaleia, sonolência, astenia, boca seca.

*Menos comuns:* anorexia, ansiedade, anorgasmia, agitação, artralgia, constipação, confusão mental, convulsão, diarreia, disfagia, dispneia, dispepsia, dor abdominal, ER, galactorreia, hepatotoxicidade, hipotensão, impotência, insônia, mialgia, nervosismo, palpitação, *rash* cutâneo, retenção urinária, sudorese, taquicardia, tontura, tremores, vertigem, virada maníaca, visão borrada.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- TDM;<sup>3,4</sup>

- ▶ TOC;<sup>5</sup>
- ▶ TP;<sup>6</sup>
- ▶ TAS.<sup>6</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ TEPT;<sup>6</sup>
- ▶ transtorno dismórfico corporal;
- ▶ hipocondria;
- ▶ transtorno do jogo;
- ▶ tricotilomania;
- ▶ transtorno de compulsão alimentar;
- ▶ bulimia nervosa;
- ▶ sintomas comportamentais no TEA.



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade à fluvoxamina ou a qualquer componente da fórmula;
- ▶ uso concomitante com IMAOs.



## INTOXICAÇÃO

Os sintomas mais comuns incluem queixas gastrointestinais (náusea, vômito e diarreia), sonolência e vertigem. Eventos cardíacos (taquicardias, bradicardia e hipotensão postural), alterações da função hepática, convulsões e coma foram relatados. A fluvoxamina tem larga margem de segurança na superdosagem. Desde a introdução do produto no mercado, dados de morte atribuídos a *overdose* de fluvoxamina são extremamente raros. A dose mais alta documentada devida a ingestão de fluvoxamina foi de 12.000 mg. Ele se recuperou totalmente apenas com tratamento sintomático. Eventualmente, foram observadas complicações mais graves em casos de

superdosagem intencional com fluvoxamina em associação a outros fármacos. Não há antídoto específico para a fluvoxamina.

No caso de superdosagem, o estômago deve ser esvaziado o mais depressa possível após a ingestão dos cp, devendo ser administrado tratamento sintomático. Recomenda-se o uso repetido de carvão ativado, se necessário, acompanhado de laxante osmótico. Devido à extensa distribuição da fluvoxamina, é improvável o benefício da diálise ou da diurese forçada.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS



## **GRAVIDEZ**

Estudos de reprodução com altas doses em animais não revelaram evidências de prejuízo à fertilidade e à atividade reprodutora nem efeitos teratogênicos na prole. Apesar disso, devem ser observadas as precauções habituais relativas à administração de antidepressivos durante a gravidez. Assim como ocorre com outros ISRSs, foram relatados casos de sintomas de descontinuação em recém-nascidos de gestantes que utilizaram fluvoxamina no fim da gravidez. Alguns recém-nascidos apresentaram dificuldades respiratórias e/ou alimentares, convulsões, instabilidade da temperatura, hipoglicemia, tremores, alteração de tônus muscular, agitação e choro constante após a exposição à fluvoxamina no terceiro trimestre da gestação. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

A fluvoxamina é excretada minimamente no leite materno. Alguns estudos de caso não encontraram efeitos adversos em lactentes de mães em uso de fluvoxamina. Contudo, os dados ainda são escassos, e seu efeito sobre o lactente é considerado desconhecido.<sup>9</sup> A decisão de interromper a lactação ou suspender o medicamento deve ser avaliada de acordo com os riscos e os benefícios tanto para a mãe quanto para o bebê.

## **CRIANÇAS**

Tem sido utilizada no tratamento dos transtornos de ansiedade e, principalmente, no tratamento do TOC na infância e na adolescência.<sup>7,8</sup> Comportamentos suicidas (pensamentos e tentativas de suicídio) e hostilidade foram mais frequentemente observados em estudos clínicos em crianças e em adolescentes tratados com antidepressivos quando comparados àqueles tratados com placebo. A decisão de instituir o tratamento deve ser baseada nas necessidades clínicas, e os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quanto ao aparecimento de sintomas suicidas.

## IDOSOS

Os dados obtidos em idosos não mostraram diferenças clinicamente significativas nas doses diárias habituais em relação a pacientes mais jovens. Contudo, com base nesses estudos, recomenda-se que a dose inicial e a titulação da dose sejam mais conservadoras e que a administração seja feita com cautela.



## LABORATÓRIO

Embora raro, o tratamento com fluvoxamina pode causar o aumento de enzimas hepáticas, geralmente acompanhado por sintomas clínicos. Nesses casos, o tratamento deve ser descontinuado. O nível glicêmico pode ser afetado, especialmente nos estágios iniciais do tratamento.



## PRECAUÇÕES

1. Assim como com os demais antidepressivos, a fluvoxamina deve ser usada com cuidado em pacientes com história de episódios maníacos, pois pode causar virada.
2. A fluvoxamina diminui o limiar convulsivo, devendo ser administrada com cautela em pacientes com história pregressa de convulsões e epilepsia.
3. Em pacientes com RS, fornecer prescrições com uma quantidade menor de cp, para minimizar o risco de *overdose* intencional.
4. Ficar atento a sintomas como agitação, hipertermia e mioclono acompanhados de alterações da consciência e sintomas autonômicos, pois podem indicar síndrome serotoninérgica, um quadro grave que exige manejo emergencial devido ao risco de óbito.
5. A suspensão abrupta da fluvoxamina pode ocasionar síndrome de retirada, cujos sintomas mais frequentes são tontura, náusea, cefaleia, fadiga, mialgia, vertigem,

vômito e ansiedade, em geral de intensidade leve a moderada, que desaparecem com a reintrodução do medicamento. Por esse motivo, a interrupção ou a retirada devem ser graduais.

6. Assim como com os demais ISRSs, existem dados sobre a ocorrência de anormalidades hematológicas, como equimoses e púrpura, além de manifestações hemorrágicas associadas ao uso da fluvoxamina. É recomendado cuidado em pacientes que utilizam fluvoxamina, principalmente idosos e aqueles em uso concomitante de substâncias que afetam a coagulação.
7. Determinados medicamentos, como terfenadina, astemizol ou cisaprida, podem sofrer aumento em suas concentrações plasmáticas quando utilizados concomitantemente à fluvoxamina, resultando em aumento do risco de prolongamento do intervalo QT com consequente risco de arritmias fatais. Por isso, não se recomenda a associação da fluvoxamina a esses medicamentos.
8. Monitorar pensamentos e ações suicidas durante o uso, principalmente em crianças e em adolescentes.
9. O tratamento com fluvoxamina pode ser iniciado 2 semanas após a suspensão de um IMAO irreversível ou no dia seguinte após a suspensão de um IMAO reversível (p. ex., moclobemida). Deve haver um intervalo de pelo menos 1 semana entre o término do tratamento com fluvoxamina e o início da farmacoterapia com um IMAO.

## REFERÊNCIAS

1. van Harten J. Overview of the pharmacokinetics of fluvoxamine. Clin Pharmacokinet. 1995;29 Suppl 1:1-9. PMID [8846617]
2. Hrdina DP. Pharmacology of serotonin uptake inhibitors: focus on fluvoxamine. J Psychiatr Neurosci. 1991;16(2 Suppl 1):10-8. PMID [19311931]
3. Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Akechi T, Cipriani A, Barbui C, et al. Meta-Analysis of New Generation Antidepressants (MANGA) Study Group. Efficacy, tolerability and side-effect profile of fluvoxamine for major depression: meta-analysis. J Psychopharmacol. 2009;23(5):539-50. PMID [18562407]
4. Omori IM, Watanabe N, Makagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, et al. Fluvoxamine *versus* other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2010;17(3):CD006114. PMID [20238342]
5. Dell'Osso B, Allen A, Hollander E. Fluvoxamine: a selective serotonin reuptake inhibitor for the treatment of obsessive-compulsive disorder. Expert Opin

Pharmacother. 2005;6(15):2727-40. PMID [16316311]

6. Irons J. Fluvoxamine in the treatment of anxiety disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2005;1(4):289-99. PMID [18568110]

7. RUPP Anxiety Study Group. Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *N Eng J Med*. 2001;344:1279-85. PMID 11323729]

8. Riddle MA, Reeve EA, Yaryura-Tobias JA, Yang HM, Claghorn JL, Gaffney G, et al. Fluvoxamine for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(2):222-9. PMID [11211371]

9. Patil AS, Kuller JA, Rhee EH. Antidepressants in pregnancy: a review of commonly prescribed medications. *Obstet Gynecol Surv*. 2011;66(12):777-87. PMID [22192462]



# GABAPENTINA



**NEURONTIN**

300 mg



**NEURONTIN**

400 mg

## **GABANEURIN (LAB. SIGMA PHARMA)**

- ▶ Caixas com 30 cápsulas de 300 ou 400 mg;
- ▶ caixas com 27 comprimidos de 600 mg.



## **GABATIN (LAB. TORRENT)**

► Caixas com 10 ou 30 cápsulas de 300 ou 400 mg.

**GABAPENTINA (LAB. ACTAVIS, ARROW, LEGRAND,  
RANBAXI, TORRENT)**

► Caixas com 30 cápsulas de 300 ou 400 mg.

## **GABAPENTINA (LAB. AUROBINDO PHARMA)**

- ▶ Caixas com 10 ou 30 cápsulas de 300 ou 400 mg;

## **GABAPENTINA (LAB. BIOSINTÉTICA)**

► Caixas com 30 cápsulas de 300 mg.

## **GABAPENTINA (LAB. EMS, GERMED)**

- ▶ Caixas com 30 cápsulas de 300 ou 400 mg;
- ▶ caixas com 27 comprimidos de 600 mg.

## **GABAPENTINA (LAB. HYPERMARCAS)**

- ▶ Caixas com 30 cápsulas de 400 mg;
- ▶ caixas com 27 comprimidos de 600 mg.

## **GABAPENTINA (LAB. PRATI DONADUZZI)**

► Caixas com 30, 60 ou 300 cápsulas de 300 ou 400 mg.

## **GAMIBETAL (LAB. ARROW)**

- ▶ Caixas com 10 cápsulas de 300 mg;
- ▶ caixas com 30 cápsulas de 300 ou 400 mg.



## **NEURONTIN (LAB. PFIZER)**

- ▶ Caixas com 10 ou 30 cápsulas de 300 mg;
- ▶ caixas com 30 cápsulas de 400 mg;
- ▶ caixas com 27 comprimidos de 600 mg.

## PROGRESSE (LAB. BIOSINTÉTICA)

► Caixas com 30 cápsulas de 300 ou 400 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

Patenteada em 1977 e aprovada em 1993 para epilepsia e em 2002 para NPH, a gabapentina é um anticonvulsivante de segunda geração projetado para ser um agonista GABA ativo no SNC, com alta lipossolubilidade, a fim de facilitar a travessia pela barreira hematoencefálica (uma vez que o GABA não realiza tal travessia).<sup>1,2</sup>

Após a ingestão, a absorção ocorre em 2 a 3 horas, por um sistema de transporte ativo. Não há metabólito ativo, e a gabapentina não é metabolizada por via hepática. A excreção é exclusivamente por via renal, sob forma inalterada. Além disso, ela não se liga a proteínas plasmáticas, e sua meia-vida de eliminação é de 5 a 9 horas, independentemente da dose. A alimentação, incluindo dietas ricas em gorduras, não tem efeito significativo sobre a farmacocinética da gabapentina, que pode ser ingerida com ou sem alimentos. Contudo, sua absorção é saturável, ou seja, independentemente da dose administrada, há uma dose máxima absorvida, via transporte ativo. A gabapentina é indicada para o tratamento da epilepsia em adultos e em crianças acima de 3 anos.<sup>1,2</sup> Na epilepsia, inicia-se com 300 mg/dia à noite no primeiro dia; 300 mg em 2 tomadas no segundo dia; e 300 mg 3 vezes ao dia no terceiro dia. A dose média efetiva varia de 900 a 1.800 mg/dia, com dosagem máxima de 3.600 mg/dia. Recomendam-se 3 tomadas ao dia, igualmente divididas, com intervalo não superior a 12 horas. A gabapentina não se mostrou eficaz em crises de ausência.

A gabapentina é considerada um anticonvulsivante de “segunda linha”, com resultados inferiores aos de outros medicamentos da mesma classe no tratamento da epilepsia; contudo, é um dos anticonvulsivantes mais utilizados no tratamento das dores neuropáticas.<sup>3</sup> Para tal finalidade, a dose de manutenção inicial é de 900 mg/dia, fracionada em 3 doses de 300 mg e aumentada conforme a resposta clínica, por 3 a 8 semanas. A gabapentina pode ser iniciada da mesma forma que no tratamento para epilepsia. A dose que costuma ser eficaz no tratamento da dor neuropática situa-se entre 1.800 e 3.600 mg/dia. Ela apresenta um aumento das ondas delta, características do sono profundo. Esse mecanismo pode estar associado, quanto à sua utilidade, à

fibromialgia e à abstinência de álcool.

Estudos iniciais, principalmente relatos de caso e ensaios abertos, demonstravam a eficácia da gabapentina associada a um estabilizador do humor no tratamento de episódios depressivos, mistos e maníacos do TB. No entanto, ECRs posteriores não confirmaram tais achados.<sup>4,5</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A gabapentina é uma molécula estruturalmente análoga ao GABA (acrescida de um anel ciclo-hexano lipofílico), mas não é convertida em GABA<sup>4</sup> nem considerada um agente gabaérgico, tampouco é um agonista desse neurotransmissor. Não afeta seu transporte ou metabolismo e não se liga aos receptores GABA A ou GABA C, mas provavelmente interage com receptores GABA B. A gabapentina aumenta a síntese e a liberação do GABA na fenda sináptica, bem como inibe seu catabolismo. Além disso, é um antagonista do receptor não NMDA, diminuindo a síntese e aumentando o metabolismo do glutamato, ativando uma enzima que converte glutamato em GABA. Ela não interfere significativamente nos canais de sódio, como a fenitoína e a carbamazepina.

Contudo, o principal mecanismo de ação desse fármaco é a interação com a subunidade  $\alpha$ -2-delta dos canais de cálcio voltagem-dependentes pré-sinápticos, diminuindo a entrada de cálcio nos espaço intracelular. Essa atividade está relacionada às propriedades analgésicas e anticonvulsivantes, reduzindo a hiperexcitabilidade neuronal. A gabapentina também diminui a dor inflamatória periférica, inibindo a liberação de neuropeptídeos (p. ex., a substância P e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina).

Há indícios de que a gabapentina não reduza a dor aguda da lesão, e sim a hipersensibilidade dolorosa anormal induzida por sucessivas reações inflamatórias, diminuindo o mecanismo de sensibilização central.<sup>1,2</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* tontura, sonolência, ataxia, fadiga, náusea, confusão, edema periférico.

*Menos comuns:* acne, agressividade, alopecia, ambliopia, amnésia, angina, alucinações, angioedema, alteração da função hepática, alteração da glicemia, anorexia, artralgia, cefaleia, constipação, coreoatetose, diplopia, distonia, dispepsia, dor abdominal, edema facial, esquecimento, eritema multiforme, faringite, febre, flatulência, gengivite, hematúria, hepatite, hipo/hipertensão, hipomania, hiponatremia, icterícia, inapetência, incontinência urinária, insônia, leucopenia, mialgia, nistagmo, palpitações, pancreatite, parestesia, pericardite, pneumonia, púrpura, *rash* cutâneo, síndrome de Stevens-Johnson, tosse, tremor, trombocitopenia, urticária, vertigem, vômito, xerostomia.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ adjuvante na epilepsia com convulsões tônico-clônicas;<sup>2,6</sup>
- ▶ adjuvante na epilepsia com crises convulsivas complexas parciais refratárias;<sup>2,6</sup>
- ▶ NPH;<sup>7</sup>
- ▶ dor neuropática (em especial neuropatia diabética).<sup>3</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ adjuvante associada a outros estabilizadores do humor no TB;<sup>4,5</sup>
- ▶ TP;<sup>8</sup>
- ▶ TAS;<sup>9</sup>
- ▶ transtorno por uso ou abstinência de álcool;<sup>10</sup>
- ▶ transtorno por uso de *Cannabis*;
- ▶ síndrome das pernas inquietas;

- ▶ ELA;
- ▶ tremor essencial;
- ▶ parkinsonismo;
- ▶ profilaxia da enxaqueca;
- ▶ fibromialgia.<sup>3,11</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade à gabapentina.



## INTOXICAÇÃO

Em casos de ingestão de até 49.000 mg, não foram observadas toxicidades agudas com risco de óbito. Os sintomas de superdosagem incluem tontura, diplopia, fala empastada, sonolência, letargia e diarreia leve. Sugerem-se cuidados de suporte e monitoração cardíaca. Em pacientes com IR grave, pode ser efetuada hemodiálise.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Não existem estudos sobre o uso da gabapentina durante a gestação em humanos. Estudos com animais sugerem potencial de toxicidade sobre o feto, como atraso na ossificação e hidronefrose. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

É secretada no leite materno, podendo haver exposição ao lactente de até 1 mg/kg/dia. Seu efeito em lactentes é desconhecido. Nesse período, o medicamento deve ser usado somente se os benefícios superarem os riscos.

## **CRIANÇAS**

Na epilepsia, a segurança e a eficácia da monoterapia de gabapentina não foram estabelecidas em menores de 12 anos. Como terapia adjuvante em epilepsia, pode ser utilizada em crianças com mais de 3 anos. Entre 3 e 12 anos, inicia-se com 10 a 15 mg/kg/dia. A dose efetiva em crianças entre 3 e 4 anos é de 40 mg/kg/dia e, em crianças com mais de 5 anos, 25 a 35 mg/kg/dia. Em todas as etapas e faixas etárias, a dosagem diária é administrada em 3 tomadas. Em maiores de 12 anos, as dosagens são iguais às dos adultos.

Na dor neuropática, há alguns relatos de caso de crianças e adolescentes com resultados positivos, no entanto, mais estudos são necessários para o estabelecimento da segurança e da eficácia nessa faixa etária.

Na retirada do medicamento administrado a crianças (de 3 a 12 anos), podem surgir labilidade emocional, agressividade, dificuldade de concentração e hipercinesia.



## IDOSOS

Recomenda-se evitar anticonvulsivantes de excreção renal exclusiva a idosos com função renal comprometida. Na ausência de tal condição, as doses são as mesmas administradas a adultos, tanto para epilepsia quanto para dor.



## LABORATÓRIO

Não é necessário dosar os níveis séricos da gabapentina, assim como não é necessário o monitoramento de rotina de exames hematológicos ou eletrólitos.



## PRECAUÇÕES

1. Efeitos como sonolência, tontura, ataxia e fadiga são geralmente de intensidade leve a moderada e resolvem-se em cerca de 2 semanas. Raramente, eles levam à suspensão do tratamento. Se houver persistência de sonolência/sedação, evitar realizar atividades que exijam reflexos rápidos (p. ex., manejo de máquinas perigosas, condução de carro, etc.).
2. Em portadores de nefropatias, o *clearance* plasmático (que é diretamente proporcional ao *clearance* da creatinina) é reduzido com aumento de meia-vida, ou seja, a dose deve ser diminuída. Se o paciente estiver submetido a hemodiálise, recomenda-se uma dose adicional de 300 a 400 mg após o procedimento.
3. Em pacientes com insuficiência hepática, não são necessários ajustes de doses.
4. Se o paciente esquecer de tomar a dose no horário estabelecido, ele deve tomá-la logo que perceber tal situação. Se estiver perto do horário da próxima administração, deve pular a dose esquecida. Não tomar dose dupla.
5. Não há evidências de que crises de rebote ocorram com a interrupção do uso de gabapentina. Entretanto, recomenda-se a suspensão gradual em um período mínimo de 1 semana, uma vez que a suspensão abrupta de anticonvulsivantes em pacientes

epilépticos pode precipitar estado de mal epilético.

6. Em pacientes em uso concomitante de morfina, as doses séricas de gabapentina podem aumentar, ocasionando sinais de depressão do SNC (p. ex., sonolência). Um dos medicamentos deve ter sua dose reduzida.
7. Evitar ingerir antiácidos 2 horas antes ou depois da ingestão de gabapentina, pois eles dificultam a absorção do medicamento.
8. Quando associada a outro anticonvulsivante, pode indicar resultado falso-positivo no nível de proteína urinária em testes rápidos.
9. O efeito de depressores do SNC (p. ex., álcool) pode ser potencializado.

## REFERÊNCIAS

1. Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6(1):108-13. PMID [22192462]
2. Cheng JK, Chiou LC. Mechanisms of the antinociceptive action of gabapentin. *J Pharmacol Sci*. 2006;100(5):471-86. PMID [16474201]
3. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(3):CD007938. PMID [21412914]
4. Carey TS, Williams JW Jr, Oldham JM, Goodman F, Ranney LM, Whitener L. Gabapentin in the treatment of mental illness: the echo chamber of the case series. *J Psychiatr Pract*. 2008;14(1):15-27. PMID [19034206]
5. Williams JW Jr, Ranney L, Morgan LC, Whitener L. How reviews covered the unfolding scientific story of gabapentin for bipolar disorder. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009;31(3):279-87. PMID [19410108]
6. Al-Bachari S, Pulman J, Hutton JL, Marson AG. Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD001415. PMID [23888424]
7. Edelsberg JS, Lord C, Oster G. Systematic review and meta-analysis of efficacy, safety, and tolerability data from randomized controlled trials of drugs used to treat postherpetic neuralgia. *Ann Pharmacother*. 2011;45(12):1483-90. PMID [22085778]
8. Pande AC, Pollack MH, Crockatt J, Greiner M, Chouinard G, Lydiard RB, et al. Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(4):467-71. PMID [10917408]
9. Pande AC, Davidson JR, Jefferson JW, Janney CA, Katzelnick DJ, Weisler RH, et al. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *J Clin*

Psychopharmacol. 1999;19(4):341-8. PMID [10440462]

10. Furieri FA, Nakamura-Palacios EM. Gabapentin reduces alcohol consumption and craving: a randomized, Double-blind, placebo-controlled Trial. J Clin Psychiatry. 2007; 68(11):1691-700. PMID [18052562]

11. Üçeyler N, Sommer C, Walitt B, Häuser W. Anticonvulsants for fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev. 2013;10:CD010782. PMID [24129853]



# GALANTAMINA

## REMINYL ER (LAB. JANSSEN-CILAG)

- ▶ Caixas com 7 cápsulas de 8 mg;
- ▶ caixas com 28 cápsulas de 16 ou 24 mg.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A galantamina é rapidamente absorvida pelo TGI após administração oral, com concentração plasmática máxima atingida após 1,2 hora. Sua biodisponibilidade oral absoluta é elevada (88,5%), e, embora a ingestão concomitante com alimentos diminua sua velocidade de absorção, a quantidade absorvida não é afetada. A meia-vida é de aproximadamente 7 horas, permitindo sua administração 2 vezes ao dia. A forma de liberação prolongada tem meia-vida maior, podendo ser usada 1 vez ao dia. O estado de equilíbrio é alcançado em 2 dias. Tem baixa taxa de ligação a proteínas plasmáticas (17,7%). Sua metabolização é hepática, ocorrendo por meio de desmetilação, oxidação e glicuronidação. A excreção é principalmente renal.<sup>1</sup>

A dose inicial é de 8 mg/dia durante 4 semanas. As cápsulas de galantamina devem ser ingeridas 2 vezes ao dia, de preferência com as refeições matinal e noturna. A dose de 16 mg/dia é recomendada para doença de Alzheimer leve, e a de 24 mg/dia, para moderada, podendo ser atingida a dose de 32 mg/dia.<sup>1</sup>

As formas de liberação prolongada podem ser usadas 1 vez ao dia e demonstram eficácia e perfil de efeitos adversos similares às formulações utilizadas 2 vezes ao dia.<sup>1</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A galantamina, um alcaloide terciário, é um inibidor seletivo, competitivo e reversível da acetilcolinesterase. Além disso, aumenta a ação intrínseca da ACh sobre os receptores nicotínicos, provavelmente por meio de ligação a um sítio alostérico do receptor.<sup>1,2</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, dispepsia, anorexia, fadiga, tontura, tremor, cefaleia, sonolência, redução do apetite e perda de peso.

*Menos comuns:* anemia, bloqueio AV, bradicardia, confusão mental, ferimentos, insônia, pesadelos, quedas, rinite, sangramento gastrointestinal, síncope e infecção do trato urinário.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ transtorno neurocognitivo maior (demência) devido à doença de Alzheimer de intensidade leve a moderada.<sup>2</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ transtorno neurocognitivo maior (demência) vascular,<sup>3,4</sup>

- ▶ transtorno neurocognitivo maior (demência) devido à doença de Alzheimer de intensidade grave;<sup>5</sup>
- ▶ sintomas comportamentais e psicológicos no transtorno neurocognitivo maior (demência) devido à doença de Alzheimer;<sup>6</sup>
- ▶ transtorno neurocognitivo maior devido à DP;<sup>7</sup>
- ▶ sintomas cognitivos na esquizofrenia;<sup>8</sup>
- ▶ sintomas cognitivos em usuários crônicos de cocaína;<sup>9</sup>
- ▶ afasia crônica pós-AVC.<sup>10</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade ao hidrobrometo de galantamina ou a qualquer componente da fórmula;<sup>1,2</sup>
- ▶ IR e insuficiência hepática graves.<sup>1,2</sup>



## INTOXICAÇÃO

Os sinais e os sintomas esperados para uma superdose significativa de galantamina são semelhantes a *overdoses* de outros colinomiméticos. Esses efeitos geralmente envolvem o SNC, o sistema nervoso parassimpático e a junção neuromuscular. Além da fraqueza ou das fasciculações musculares, podem ocorrer sinais de uma crise colinérgica: náusea grave, vômito, cólicas gastrintestinais, salivação, lacrimejamento, incontinência urinária e fecal, sudorese, bradicardia, hipotensão, colapso e convulsões. O aumento da fraqueza muscular associado a hipersecreções traqueais e broncoespasmo pode comprometer as vias aéreas.<sup>1,2</sup>

No tratamento, devem-se utilizar medidas gerais de suporte. Nos casos graves, anticolinérgicos, como a atropina, podem ser utilizados como antídoto geral para os colinomiméticos.<sup>1,2</sup>



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

O uso da galantamina em gestantes não foi estudado, portanto não deve ser utilizada nessa situação. Categoria B da FDA.



## **LACTAÇÃO**

As mulheres que usam galantamina não devem amamentar.

## **CRIANÇAS**

Não deve ser utilizada nessa população.

## IDOSOS

Seu uso é indicado para essa faixa etária.



## LABORATÓRIO

Recomenda-se realizar um ECG prévio ao uso do fármaco. Embora existam métodos validados de dosagem dos níveis plasmáticos, essa dosagem não tem uso clínico.



## PRECAUÇÕES

1. Assim como ocorre com outros colinomiméticos, é necessário cautela ao administrar galantamina a pacientes com doença do nódulo sinusal, distúrbios de condução, úlcera gastrointestinal, com história ou portadores de doenças respiratórias graves, obstrução urinária e com predisposição a convulsões.
2. A galantamina provavelmente exacerba o relaxamento muscular produzido por substâncias do tipo succinilcolina durante a anestesia.
3. Devido à sua farmacologia, a galantamina pode apresentar efeitos vagotônicos sobre a frequência cardíaca. É possível a ocorrência de uma interação farmacodinâmica com medicamentos que reduzam significativamente a frequência cardíaca, tais como a digoxina e os  $\beta$ -bloqueadores.
4. Em pacientes com IR ou insuficiência hepática moderada, recomenda-se redução e titulação mais lenta da dose diária total. Nesses casos, a dose máxima recomendada é de 8 mg em 2 tomadas ao dia.
5. Se o tratamento for interrompido por vários dias, deve ser reiniciado com a menor dose diária, para minimizar a possibilidade de reações adversas.

## REFERÊNCIAS

1. Reminyl® ER [Internet]. c2015 [capturado em 14 jan 2015]. Disponível em: <http://www.janssen.ca/product/184>
2. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD001747. PMID [16437436]
3. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):782-92. PMID [17689146]
4. Craig D, Birks J. Galantamine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD004746. PMID [16437493]
5. Burns A, Bernabei R, Bullock R, Cruz Jentoft AJ, Frölich L, Hock C, et al. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Neurol*. 2009;8(1):39-47. PMID [19042161]
6. Rodda J, Morgan S, Walker Z. Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine. *Int Psychogeriatr*. 2009;21(5):813-24. PMID [19538824]
7. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD006504. PMID [22419314]
8. Singh J, Kour K, Jayaram MB. Acetylcholinesterase inhibitors for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD007967. PMID [22258978]
9. Sofuoglu M, Waters AJ, Poling J, Carroll KM. Galantamine improves sustained attention in chronic cocaine users. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2011;19(1):11-9. PMID [21341919]
10. Hong JM, Shin DH, Lim TS, Lee JS, Huh K. Galantamine administration in chronic post-stroke aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(7):675-80. PMID [22595363]



# GUANFACINA

**ESTULIC (LAB. NOVARTIS), TENEX (LAB. PROMIUS PHARMA), INTUNIV XR (LAB. SHIRE)**

► Caixas com comprimidos de liberação prolongada de 1, 2, 3 ou 4 mg.

Obs.: Não comercializada no Brasil.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

Trata-se de um agonista do receptor  $\alpha_{2A}$ -adrenérgico de ação central. A apresentação de liberação imediata é utilizada no tratamento da hipertensão arterial. A apresentação de liberação prolongada é utilizada no tratamento do TDAH. A guanfacina de liberação prolongada é prontamente absorvida, e cerca de 70% ligam-se a proteínas plasmáticas, independentemente da concentração do fármaco. O tempo para alcançar a concentração plasmática máxima é de aproximadamente 5 horas em crianças e em adolescentes com TDAH após administração oral.<sup>1</sup>

A concentração plasmática máxima é 60% menor, e a biodisponibilidade, 58% menor para a guanfacina de liberação prolongada (meia-vida de 18 horas) em comparação à de liberação imediata, e são proporcionais à dose. Sua exposição é maior em crianças do que em adolescentes e em adultos, o que é provavelmente atribuível ao menor peso corporal de crianças. Por apresentarem diferentes características farmacocinéticas, as apresentações de liberação imediata e controlada não devem ser substituídas na proporção de um miligrama por miligrama, uma vez que isso irá resultar em diferenças na exposição ao fármaco. Deve-se, antes, descontinuar o medicamento e reiniciar a titulação conforme descrito a seguir. A farmacocinética é afetada pela ingestão de alimentos ricos em gordura. A concentração plasmática máxima é aumentada em 75%, e

a biodisponibilidade, em 40%, em comparação à administração em jejum. Estudos *in vitro* demonstram que a guanfacina é metabolizada principalmente pelo CYP3A4. A guanfacina é um substrato do CYP3A4/5, e sua exposição é afetada por indutores ou inibidores do CYP3A4/5. O fármaco não inibe as atividades das principais isoenzimas do citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4/5).<sup>2,3</sup>

Diversos estudos demonstraram a eficácia da guanfacina de liberação prolongada em reduzir sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade no tratamento do TDAH, assim como melhora na impressão clínica global e em escalas de avaliação medida por pais e professores. O fármaco demonstrou efetividade e segurança quando utilizada sozinha ou em coadministração com outros fármacos para TDAH.<sup>4-8</sup>

A guanfacina deve ser tomada uma vez ao dia, pela manhã ou à noite, aproximadamente na mesma hora, todos os dias. Não houve diferenças de eficácia e tolerabilidade em função do horário de administração da guanfacina em crianças com TDAH. Deve-se começar com a dose de 1 mg/dia e aumentar não mais do que 1 mg/semana até a dose máxima de 4 mg/dia, de acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade, em monoterapia ou como coadjuvante do tratamento com psicoestimulantes. Doses acima de 4 mg/dia não foram sistematicamente estudadas em ensaios clínicos controlados.<sup>9</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A guanfacina é um agente anti-hipertensivo, agonista seletivo do receptor adrenérgico  $\alpha_{2A}$  central (afinidade de 15 a 20 vezes maior para esse receptor do que para os subtipos  $\alpha_{2C}$  ou  $\alpha_{2B}$ ). Ela reduz os impulsos nervosos simpáticos do centro vasomotor para o coração e vasos sanguíneos por meio do estímulo dos receptores  $\alpha_{2A}$ -adrenérgicos centrais. Isso resulta em diminuição da resistência vascular periférica e redução da frequência cardíaca. A guanfacina não é um estimulante do SNC. Seu mecanismo de ação no TDAH não é conhecido.<sup>9</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* cefaleia, diarreia, diminuição de apetite, dor abdominal, fadiga, hipotensão, insônia, letargia, náusea, sedação, sonolência, tontura.

*Menos comuns:* agitação, alopecia, alterações no paladar, alucinações, ansiedade, asma, astenia, arritmia sinusal, artralgia, aumento da frequência urinária, aumento de transaminases, aumento de peso, bradicardia, bloqueio AV, boca seca, câibras, confusão mental, constipação, convulsão, depressão, dermatites, desconforto estomacal, DE, dispepsia, dispneia, dor precordial, edema, enurese, hipertensão, irritabilidade, labilidade afetiva, mal-estar, mialgia, palidez, palpitação, parestesias, pesadelos, prurido, *rash* cutâneo, síncope, taquicardia, tremor, vertigem, visão turva, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ TDAH.<sup>4-8</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ abstinência de opiáceos;
- ▶ diminuição do estresse e da ansiedade vinculados à fissura por nicotina e cocaína;
- ▶ transtornos de tique e de Tourette;
- ▶ TEPT em crianças e em adolescentes;
- ▶ tratamento da hiperatividade em pacientes com TEA.



## CONTRAINDICAÇÕES



## **ABSOLUTA**

- ▶ Hipersensibilidade à guanfacina.

## RELATIVAS

- História de hipotensão, bloqueio cardíaco, bradicardia, DCV, síncope ou desidratação;
- uso de anti-hipertensivos ou fármacos que prolonguem o intervalo QT.



## INTOXICAÇÃO

Relatos de intoxicação de guanfacina indicam que hipotensão, sonolência, letargia e bradicardia podem ocorrer. Inicialmente, pode-se desenvolver hipertensão, seguida por hipotensão. Miose pode ser observada ao exame. Não há relatos de *overdoses* fatais por guanfacina na literatura. O tratamento da intoxicação deve incluir monitoração de sinais vitais e tratamento de hipertensão inicial, caso ocorra; assim como de hipotensão, bradicardia, letargia e depressão respiratória. Crianças e adolescentes que desenvolvem letargia devem ser observados para o desenvolvimento de toxicidade mais grave, incluindo coma, bradicardia e hipotensão por até 24 horas, devido à possibilidade de hipotensão com início tardio.<sup>10</sup>



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Não existem estudos adequados e bem controlados de guanfacina em gestantes. Apesar de o fármaco atravessar a placenta em estudos com animais, nenhum dano fetal foi observado em ratas e coelhas que receberam 6 e 4 vezes da dose humana máxima recomendada. Doses mais elevadas (20 vezes a máxima dose humana recomendada) foram associadas a redução da sobrevivência fetal e toxicidade materna. Como os estudos com animais nem sempre são preditivos da resposta humana, esse medicamento deve ser usado durante a gravidez apenas se claramente necessário. Categoria B da FDA.

## **LACTAÇÃO**

A guanfacina é excretada no leite de ratas, mas não se sabe se é excretada no leite humano. Deve-se ter cuidado quando o fármaco for administrado a mulheres que estejam amamentando, e os bebês em amamentação devem ser observados em relação a sedação e sonolência.

## **CRIANÇAS**

A segurança e a eficácia da guanfacina em pacientes pediátricos com menos de 6 anos não foram estabelecidas. Contudo, é um fármaco aprovado pela FDA, em sua apresentação de liberação prolongada, para uso em crianças e em adolescentes entre 6 e 18 anos com TDAH.

## IDOSOS

A segurança e a eficácia da guanfacina em pacientes geriátricos não foram estabelecidas.



## PRECAUÇÕES

1. Infrequentes elevações transitórias da PA acima dos valores basais originais (efeito rebote) foram relatadas com a interrupção abrupta da guanfacina. Para minimizar esses efeitos, a dose deve ser reduzida em 1 mg a cada 3 a 7 dias.
2. Medir a frequência cardíaca e PA antes do início do tratamento, após aumentos de doses e, periodicamente, durante o tratamento.
3. É necessário precaução em relação a pacientes com história de hipotensão, bloqueio cardíaco, bradicardia, DCV, síncope ou desidratação, assim como pacientes que utilizam anti-hipertensivos.
4. Aconselhar os pacientes a evitar desidratação ou superaquecimento, os quais podem, potencialmente, aumentar os riscos de hipotensão e síncope.
5. Devido ao risco de sedação, orientar sobre os riscos de dirigir ou operar máquinas sob o uso do medicamento, assim como sobre o risco de uso concomitante com álcool.
6. Pode ser necessário ajustar a dose para pacientes com IR ou insuficiência hepática graves.
7. Caso o paciente esqueça de tomar duas ou mais doses consecutivas, o reinício do medicamento deve ser gradual.

## REFERÊNCIAS

1. Carchman SH, Crowe JT Jr, Wright GJ. The bioavailability and pharmacokinetics of guanfacine after oral and intravenous administration to healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 1987;27(10):762-7. PMID [3323255]
2. Swearingen D, Pennick M, Shojaei A, Lyne A, Fiske K. A phase I, randomized, open-label, crossover study of the single-dose pharmacokinetic properties of guanfacine extended-release 1-, 2-, and 4-mg tablets in healthy adults. Clin Ther. 2007;29(4):617-

25. PMID [17617285]

3. Boellner SW, Pennick M, Fiske K, Lyne A, Shojaei A. Pharmacokinetics of a guanfacine extended-release formulation in children and adolescents with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pharmacotherapy*. 2007;27(9):1253-62. PMID [17723079]

4. Biederman J, Melmed RD, Patel A, McBurnett K, Konow J, Lyne A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2008;121(1):e73-84. PMID [18166547]

5. Sallee FR, McGough J, Wigal T, Donahue J, Lyne A, Biederman J, et al. Guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(2):155-65. PMID [19106767]

6. Faraone SV, Glatt SJ. Effects of extended-release guanfacine on ADHD symptoms and sedation-related adverse events in children with ADHD. *J Atten Disord*. 2010;13(5):532-8. PMID [19395648]

7. Sallee FR, Lyne A, Wigal T, McGough JJ. Long-term safety and efficacy of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19(3):215-26. PMID [19519256]

8. Hirota T, Schwartz S, Correll CU. Alpha-2 agonists for attention-deficit/hyperactivity disorder in youth: a systematic review and meta-analysis of monotherapy and add-on trials to stimulant therapy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(2):153-73. PMID [24472251]

9. Highlights of Prescribing Information. Intuniv® (guanfacine). 2014 [capturado em 14 jan 2015]. Disponível em: <http://pi.shirecontent.com>

10. Minns AB, Clark RF, Schneir A. Guanfacine overdose resulting in initial hypertension and subsequent delayed, persistent orthostatic hypotension. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010;48(2):146-8. PMID [20136479]



# HALOPERIDOL



**HALDOL**  
1 mg



**HALDOL**  
5 mg



**HALDOL**  
5 mg/1 mL



## **DECAN HALOPER (LAB. UNIÃO QUÍMICA)**

- ▶ Caixas com 3 ampolas de 1 mL a 50 mg/mL.

## **HALDOL (LAB. JANSSEN-CILAG)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 1 mg;
- ▶ caixas com 20 comprimidos de 5 mg;
- ▶ caixas com 5 ampolas de 1 mL a 5 mg/mL;
- ▶ frascos com 30 mL com 2 mg/mL.

## **HALDOL DECANOATO (LAB. JANSSEN-CILAG)**

► Caixas com 5 ampolas de 1 mL a 50 mg/mL.

## **HALO DECANOATO (LAB. CRISTÁLIA)**

► Caixas com 3 ampolas de 1 mL a 50 mg/mL.

## **HALOPER (LAB. TEUTO)**

- ▶ Caixas com 100 comprimidos de 5 mg;
- ▶ caixas com 50 ampolas de 1 mL a 5 mg/mL;
- ▶ frascos com 20 mL a 2 mg/mL.

## **HALOPERIDOL (LAB. EMS, GERMED, UNIÃO QUÍMICA)**

► Frascos com 20 mL a 2 mg/mL.

## **HALOPERIDOL (LAB. PRATI-DONADUZZI)**

► Frascos com 30 mL a 2 mg/mL.

## **HALOPSITOL (LAB. UCI-FARMA)**

- ▶ Caixas com 20 ou 200 comprimidos de 1 mg;
- ▶ caixas com 20 ou 200 comprimidos de 5 mg;
- ▶ frascos com 20 mL a 2 mg/mL.



## UNI HALOPER (LAB. UNIÃO QUÍMICA)

► Caixas com 50 ampolas de 1 mL a 5 mg/mL.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O haloperidol é um AP de alta potência do grupo das butirofenonas.<sup>1,2</sup> Após administração oral, a meia-vida é de 15 a 37 horas, e o platô de concentração plasmática é atingido em torno de 3 a 5 dias. Os picos de concentração plasmática ocorrem entre 1 e 4 horas após a ingestão VO e 30 minutos depois da administração IM. O haloperidol decanoato tem pico de concentração plasmática de 3 a 9 dias após a aplicação, e sua meia-vida é de aproximadamente 3 semanas. Mais de 90% do haloperidol liga-se às proteínas plasmáticas, e sua metabolização é feita por enzimas hepáticas do citocromo P450 (principalmente CYP3A4). Cerca de 60% são excretados nas fezes, e 40%, na urina. Aproximadamente 1% do haloperidol ingerido é eliminado de forma inalterada na urina.<sup>2</sup>

A eficácia do haloperidol está bem estabelecida no tratamento agudo dos sintomas da esquizofrenia, assim como na terapia de manutenção desse transtorno.<sup>1-3</sup> Uma metanálise sobre eficácia e tolerância a APs na esquizofrenia mostrou que o haloperidol causa significativamente mais ECEs do que outros APs, exceto zotepina e clorpromazina (que não tiveram diferenças significativas com o haloperidol).<sup>4</sup> Embora cause efeitos colaterais com muita frequência,<sup>5</sup> devido ao seu potente bloqueio dos receptores D<sub>2</sub>, o haloperidol segue como um dos fármacos de primeira escolha no tratamento da esquizofrenia. É um medicamento de baixo custo, o que facilita sua utilização na população de baixa renda.<sup>1</sup>

Além do uso na esquizofrenia, há também evidências consistentes sobre a eficácia do haloperidol no transtorno esquizoafetivo e no TB, especialmente nas fases maníacas.<sup>1</sup>

O haloperidol é usado também nos sintomas de agitação dos quadros demenciais e de outros transtornos mentais orgânicos de várias etiologias, geralmente em doses não superiores a 3 mg/dia. Além disso, é utilizado no transtorno de Tourette.<sup>1</sup> Há estudos clínicos controlados sobre o uso do haloperidol em crianças com TEA e com outros transtornos que cursem com sintomas psicóticos na infância.<sup>1</sup>

A dose e a duração do tratamento devem ser ajustadas de acordo com a gravidade e a apresentação clínica do paciente. A dose média do haloperidol no tratamento agudo da esquizofrenia é de 10 a 15 mg/dia e pode ser dividida em 2 ou 3 tomadas diárias. Observou-se que doses maiores que 12 mg/dia causam significativamente mais efeitos adversos, e a eficácia não é significativamente maior.<sup>4</sup> Em crianças e idosos, deve-se iniciar com doses mínimas, e as quantidades administradas são geralmente menores do que as utilizadas nos adultos.

O haloperidol pode ser empregado em esquema de tranquilização rápida, com benefícios na sua associação à prometazina.<sup>6,7</sup> Inicia-se com 5 mg (1 ampola IM), com possibilidade de repetição da dose em intervalos mínimos de 30 minutos até que os sintomas estejam controlados ou até 30 mg (6 ampolas).

A administração *depot* é utilizada em pacientes que não aderem ao tratamento. Entretanto, mesmo com a possibilidade de maior controle da adesão com a formulação injetável de depósito, as taxas de abandono do tratamento são altas nesse grupo de pacientes, talvez por um viés de seleção.<sup>8</sup> A dose média é de 150 a 200 mg por mês. Como sua meia-vida é de 21 dias, uma injeção mensal assegura uma concentração plasmática estável. O haloperidol decanoato pode ser administrado em doses mais altas (400 mg por mês) e mais frequentes (semanal ou quinzenalmente) nos primeiros 2 meses. Outro modo de usar a forma decanoato é iniciar com doses menores (100 a 200 mg por mês) e fazer suplementação oral até que um nível sérico estável com esbatimento dos sintomas seja alcançado. Após o primeiro mês, a dose necessária de suplementação oral é convertida para a forma injetável. Um estudo comparou várias doses de haloperidol decanoato e indicou que as de 200 mg por mês são as mais eficazes na terapia de manutenção em pacientes com esquizofrenia.<sup>9</sup> O haloperidol decanoato leva de 3 a 6 meses para estabilização de sua concentração plasmática, ou seja, em torno de 4 a 5 meias-vidas.

Aproximadamente 2 mg de haloperidol VO equivalem a 100 mg de clorpromazina.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Trata-se de um antagonista da dopamina, principalmente de receptores do tipo D<sub>2</sub>. É um AP de alta potência devido à maior afinidade que tem por esses receptores comparado

aos outros APs.<sup>1,2,7</sup> O bloqueio de receptores dopaminérgicos junto aos gânglios basais causa ECEs (pelo desequilíbrio dopaminérgico-colinérgico). A ação antagonista no trato tuberoinfundibular do hipotálamo pode elevar os níveis de prolactina.<sup>1</sup>

O haloperidol tem menor afinidade com receptores 5-HT<sub>2A</sub>, D<sub>1</sub> e D<sub>3</sub>.<sup>3</sup> Atua mais raramente como antagonista dos receptores muscarínico-colinérgicos, ocasionando sintomas como constipação e boca seca, mas em grau menor do que outros APs. O haloperidol bloqueia, ainda, os receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos e os histaminérgicos do tipo H<sub>1</sub>, mas também com menor afinidade.<sup>2</sup> Por fim, exerce algum bloqueio dos canais de cálcio, o que pode explicar os efeitos cardíacos (raros com haloperidol).<sup>1</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* acatisia, distonias, hipercinesia, hipertonia, parkinsonismo, sonolência, tremor.

*Menos comuns:* agitação, alterações no ECG, anorgasmia, amenorreia, boca seca, cefaleia, constipação, convulsão, crises oculogíricas, déficit de atenção, depressão, diminuição da libido, discinesia tardia, ER, fotossensibilidade cutânea, galactorreia, ginecomastia, hepatotoxicidade, hipercinesia, hipertensão, hipoglicemia, hiponatremia, hipotensão postural, icterícia, impotência, inquietação, insônia, leucopenia, náusea, prolongamento do intervalo QTc, priapismo, rash cutâneo, retenção urinária, retinopatia pigmentar, sedação, SIADH, SNM, taquicardia, tontura, torcicolo, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ esquizofrenia;<sup>1-3</sup>
- ▶ transtorno esquizoafetivo;<sup>1</sup>

- ▶ episódios maníacos, como terapia adjuvante com estabilizador do humor;<sup>1</sup>
- ▶ agitações em quadros demenciais ou outros transtornos mentais orgânicos;<sup>1</sup>
- ▶ outros transtornos que se manifestam com sintomas psicóticos na infância;<sup>1</sup>
- ▶ transtorno de Tourette;<sup>1</sup>
- ▶ terapia adjuvante na depressão com características psicóticas;<sup>1</sup>
- ▶ quadros psicóticos induzidos por substâncias psicoativas, como tratamento sintomático para os sintomas psicóticos;<sup>1</sup>
- ▶ agitação em pacientes com *delirium*.<sup>6,10</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ transtornos da personalidade, para os sintomas de impulsividade ou agitação.<sup>1</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Alergia ao fármaco;
- ▶ depressão grave do SNC;
- ▶ DP.



## INTOXICAÇÃO

A intoxicação pelo fármaco é caracterizada por excitação do SNC, com agitação, *delirium* e ECEs graves, como tremores, rigidez muscular e catatonia. Raramente, ocorrem arritmias cardíacas e bloqueio AV, que são mais comuns com outros neurolépticos. Pode ocorrer diminuição dos níveis de consciência, com depressão respiratória em casos extremos. Doses maiores que 500 mg podem resultar em óbito. Arritmias podem ocorrer em doses menores (300 mg).<sup>6</sup> Não existe antídoto para o tratamento da superdosagem com haloperidol, e a conduta é principalmente de suporte.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Em estudos com animais, foi evidenciado risco de efeitos teratogênicos com o uso de haloperidol. A experiência clínica em humanos, por sua vez, não identificou aumento de risco para anormalidades congênitas. Neonatos de mulheres que utilizaram haloperidol no fim da gestação podem apresentar ECEs. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

O haloperidol é excretado no leite materno, de modo que os benefícios e os riscos da amamentação devem ser avaliados. Há relatos de ECEs em lactentes de mulheres tratadas com haloperidol. Recomenda-se que pacientes ativamente psicóticas não amamentem.

## **CRIANÇAS**

Os APs são indicados para transtornos psicóticos na infância e também são empregados nos mais variados tipos de quadros psiquiátricos, como agitação/agressividade, automutilação e transtorno de Tourette. As doses recomendadas em crianças são de 0,1 mg a cada 3 kg de peso, 2 vezes ao dia, e podem ser ajustadas cuidadosamente conforme resposta e tolerância.



## IDOSOS

Essa população tem metabolismo hepático mais lento e é mais sensível ao antagonismo da dopamina, aos efeitos anticolinérgicos e aos ECEs.<sup>10</sup> Deve-se começar com doses mínimas e esperar mais tempo que o habitual para aumentá-las, além de administrar quantidades menores.



## LABORATÓRIO

Parece haver uma janela terapêutica para o haloperidol. Níveis plasmáticos maiores não acrescentam benefícios adicionais.



## PRECAUÇÕES

1. Orientar o paciente e os familiares quanto às reações alérgicas e aos efeitos colaterais.
2. O uso de álcool e de outros depressores do SNC é desaconselhado, devido ao aumento da sedação.
3. Nas mulheres em idade fértil, avaliar a possibilidade de gravidez antes de prescrever esse medicamento, embora seja considerado um dos mais seguros entre os APs.
4. Pacientes que dirigem ou operam máquinas devem ser orientados quanto aos possíveis efeitos sedativos.
5. Na administração da forma *depot* IM, não aplicar mais de 3 mL no mesmo local.
6. Evitar a apresentação *depot* em pacientes com doença renal.
7. Pode ser necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento hepático.
8. Cautela na prescrição a pacientes com doença pulmonar, síndrome de Sjögren, transtornos convulsivos, câncer de mama (prolactina), bexiga neurogênica e

hipertrofia de próstata.

## REFERÊNCIAS

1. Schatzberg AF, Nemeroff CB. Textbook of psychopharmacology. 4th ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2009.
2. Prommer E. Role of haloperidol in palliative medicine: an update. *Am J Hosp Palliat Care*. 2012;29(4):295-301. PMID [21998445]
3. Pilla Reddy VP, Kozielska M, Johnson M, Mafirakureva N, Vermeulen A, Liu J, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of haloperidol in patients with schizophrenia using positive and negative syndrome rating scale. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(6):731-9. PMID [24113674]
4. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotics drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951-62. PMID [23810019]
5. Amr M, Lakhan SE, Sanhan S, Al-Rhaddad D, Hassan M, Thiabh M, et al. Efficacy and tolerability of quetiapine versus haloperidol in first-episode schizophrenia: a randomized clinical trial. *Int Arch Med*. 2013;6(1):47. PMID [24308507]
6. Taylor D, Paton C, Kapur S. Prescribing guidelines in psychiatry: The Maudsley. 10th ed. Boca Raton: Informa Healthcare; 2009.
7. Powney MJ, Adams CE, Jones H. Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD009377. PMID [23152276]
8. Kirson NY, Weiden PJ, Yermakov S, Huang W, Samuelson T, Offord SJ, et al. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(6):568-75. PMID [23842008]
9. Kane JM, Davis JM, Schooler N, Marder S, Casey D, Brauzer B, et al. A multidose study of haloperidol decanoate in the maintenance treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2002;159(4):554-60. PMID [11925292]
10. Yoon HJ, Park KM, Choi SH, Choi WJ, Park JY, Kim JJ, et al. Efficacy and safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of delirium. *BMC Psychiatry*. 2013;13:240. PMID [24074357]



# HIDRATO DE CLORAL

## HIDRATO DE CLORAL

► Xarope 10 ou 20% obtido em farmácias de manipulação.

Obs.: Na prescrição, deve ser especificada a concentração desejada, se 10 ou 20% (as mais habituais).



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O hidrato de cloral é um agente hipnótico e sedativo, frequentemente utilizado na realização de procedimentos diagnósticos e terapêuticos não dolorosos, principalmente na população pediátrica, devido a seu mínimo efeito de ação no sistema respiratório. É absorvido com rapidez após a administração por VO, sendo reduzido a tricloroetanol, com seu efeito manifestando-se entre 30 e 60 minutos. Sua metabolização ocorre no fígado pela álcool desidrogenase, apresentando retardo no seu início de ação quando ingerido junto às refeições. O tricloroetanol tem meia-vida que varia de 4 a 8 horas; é metabolizado no fígado por conjugação com o ácido glucurônico, formando o ácido uroclorálico, sendo excretado pela urina e pela bile.<sup>1,2</sup>

Historicamente utilizado como agente ansiolítico, hipnótico e no tratamento da SAA, poucos foram os estudos controlados por placebo relacionados à sua introdução na intervenção dessas situações. Estudos duplos-cegos em relação a BZDs identificaram que o hidrato de cloral mostrou-se efetivo no manejo de curto prazo da insônia. No entanto, os indivíduos tornavam-se tolerantes ao seu efeito após 2 semanas de uso. As doses utilizadas para tratamento da insônia variavam de 500 a 1.500 mg. Atualmente, não é indicado seu emprego para a insônia em adultos ou crianças, devido ao seu baixo índice terapêutico, além da extensa disponibilidade de outros medicamentos mais

seguros.<sup>3</sup> Por vezes, é considerado o uso em idosos com agitação noturna associada à insônia;<sup>4</sup> no entanto, os efeitos adversos relacionados ao fármaco devem ser cuidadosamente avaliados. Não tem sido utilizado no manejo da SAA; foi substituído pelos BZDs, que são mais seguros.

O hidrato de cloral é um sedativo moderado que, quando administrado por VO nas doses de 50 a 75 mg/kg, provoca indução do sono na maioria das crianças na ausência de complicações hemodinâmicas ou respiratórias.<sup>5</sup> Um estudo recente demonstrou que a sedação com hidrato de cloral (dose média de 50 mg/kg), na realização de imagens de ressonância magnética, apresenta baixo risco de efeitos adversos significativos em recém-nascidos.<sup>6</sup>

Como agente hipnótico e sedativo em procedimentos de diagnóstico, como EEG, TC e RNM, a dose preconizada para neonatos é de 25 mg/kg para sedação antes do procedimento. Já em crianças, pode variar de 25 a 75 mg/kg/dose, 30 a 60 minutos antes do exame. Para sedação em procedimentos não dolorosos, em geral são administrados 50 a 75 mg/kg/dose, de 30 a 60 minutos antes do exame. A dose máxima aceita é de 120 mg/kg, ou seja, 1 g para crianças de 1 a 12 meses, e 2 g para crianças de 1 a 12 anos.<sup>7</sup>

Em indivíduos adultos, para efeito sedativo e ansiolítico, sugere-se 250 mg, 3 vezes ao dia; para efeito como hipnótico, 500 a 1.000 mg ao deitar, ou 30 minutos antes de procedimento. Não exceder 2 g em 24 horas.<sup>7</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O efeito farmacológico deve-se ao tricloroetanol. Foi proposto que ele exerce sua ação em canais de receptor do GABA e potencializa a transmissão gabaérgica.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* sedação, fadiga, tontura, dor epigástrica, náusea, vômito, diarreia.

*Menos comuns:* alucinação, ataxia, bradicardia, confusão, erupções cutâneas, excitação paradoxal, gastrite, lesão hepática, lesão renal, pesadelos.



## INDICAÇÕES

- Agente sedativo em procedimentos de diagnóstico.



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTAS**

- ▶ Hipersensibilidade ao fármaco;
- ▶ insuficiência hepática grave;
- ▶ IR grave.

## RELATIVAS

- ▶ Úlcera gástrica ou duodenal;
- ▶ esofagite;
- ▶ colite;
- ▶ doença pulmonar, asma;
- ▶ cardiopatia.



## INTOXICAÇÃO

Há um relato de caso de morte de uma criança submetida a sedação para realização de procedimentos no qual o hidrato de cloral foi utilizado com anestésicos.<sup>8</sup>

O quadro de intoxicação caracteriza-se por depressão respiratória, pupilas puntiformes e perda de reflexo tendíneo profundo. O acúmulo de tricloroetanol pode causar depressão intensa do SNC e parada respiratória.

## MANEJO

Medidas de suporte cardiorrespiratório. Hemodiálise ou hemoperfusão são descritas como estratégias que propiciam a depuração do tricloroetanol.<sup>7</sup>



## SITUAÇÕES ESPECIAIS



## **GRAVIDEZ**

Não existem estudos suficientes para uma conclusão adequada sobre o efeito do hidrato de cloral no feto. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Ante o uso de medicamento durante a lactação, deve sempre ser avaliada a real necessidade da administração do fármaco, assim como sua segurança e o potencial efeito no lactente. A metodologia utilizada para quantificar a presença do medicamento no leite continua sendo aprimorada; logo, é recomendada informação atualizada sobre o efeito do fármaco antes de sua prescrição.

O hidrato de cloral é identificado no leite. Embora seja possível a sedação do bebê, o pico de concentração é menor do que poderia ser esperado para ser clinicamente relevante. A Academia Americana de Pediatria classifica o hidrato de cloral como compatível com o aleitamento materno.<sup>9</sup>

## **CRIANÇAS**

Tem sido utilizado em crianças, apesar de essa questão seguir controversa.<sup>1</sup> Há um relato de morte súbita associada ao uso de altas doses de hidrato de cloral, possivelmente decorrente da depressão do SNC devido à concentração elevada de tricloroetanol no sangue.<sup>8</sup>

Um estudo avaliou 26 crianças (de até 44 semanas pós-concepção) nascidas pré-termo quanto ao efeito do hidrato de cloral (administrado por VO na dose de 30 mg/kg) em relação à sedação e a eventos cardiorrespiratórios. Foram observados efeito de sedação por 12 horas após a administração do hidrato de cloral e aumento considerável de eventos de bradicardia; neonatos que apresentaram bradicardia grave ( $< 60/\text{min}$ ) exibiam menor idade gestacional, sem diferença na idade pós-concepção no momento de inclusão no estudo. Os autores sugeriram que o uso de hidrato de cloral deve ser reavaliado, e, caso seja considerado necessário, é imprescindível monitoramento cardiorrespiratório adequado nas primeiras 24 horas após a administração.<sup>10</sup>

## IDOSOS

Em idosos, deve ser considerado o uso de doses menores, devido aos aspectos relacionados ao metabolismo e à maior vulnerabilidade desses indivíduos à toxicidade do hidrato de cloral.



## LABORATÓRIO

O hidrato de cloral pode gerar resultado falso-positivo em teste de fentolamina e nas dosagens de glicose urinária. Pode interferir nas dosagens de catecolaminas urinárias e 17-hidroxicorticoesteroides.<sup>7</sup>



## PRECAUÇÕES

1. Envolve risco de abuso, principalmente em indivíduos com história de abuso de álcool ou outras substâncias. Os indivíduos podem desenvolver tolerância e dependência.
2. A interrupção abrupta, sobretudo em adictos, pode causar síndrome de abstinência, manifestada por instabilidade autonômica, convulsões e *delirium*.
3. Deve-se evitar o uso associado de álcool, pois ele potencializa os efeitos sedativos.
4. Recomendar ao paciente cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas.
5. É necessário cautela quando administrado a indivíduos com doença pulmonar ou asma.
6. O hidrato de cloral reduz a contratilidade cardíaca, portanto, deve ser evitado em pacientes com doença cardíaca.
7. Recomenda-se evitar o uso de hidrato de cloral em pacientes com esofagite, gastrite, úlcera gástrica ou duodenal e colite.

8. Pode precipitar ataques de porfiria.<sup>7</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Merdink JL, Robinson LM, Stevens DK, Hu M, Parker JC, Bull RJ. Kinetics of chloral hydrate and its metabolites in male human volunteers. *Toxicology*. 2008;245(1-2):130-40. PMID [18243465]
2. Henderson GN, Yan Z, James MO, Davydova N, Stacpoole PW. Kinetics and metabolism of chloral hydrate in children identification of dichloroacetate as a metabolite. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;235(3):695-8. PMID [9207222]
3. Buysse DJ, Schweitzer PK, Moul DE. Clinical pharmacology of other drugs used as hypnotics. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 463.
4. Petit D, Montplaisir J, Boeve BF. Alzheimer's disease and other dementias. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 859.
5. Litman RS, Soin K, Salam A. Chloral hydrate sedation in term and preterm infants: an analysis of efficacy and complications. *Anesth Analg*. 2010;110(3):739-46.
6. Finnemore A, Toulmin H, Merchant N, Arichi T, Tusor N, Cox D, et al. Chloral hydrate sedation for magnetic resonance imaging in newborn infants. *Paediatr Anaesth*. 2014;24(2):190-5.
7. Labbate LA, Arana GW, Ballenger JC. Chloral hydrate. In: Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's: comprehensive textbook of psychiatry. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 2343-6.
8. Engelhart DA, Lavins ES, Hazenstab CB, Sutheimer CA. Unusual death attributed to the combined effects of chloral hydrate , lidocaine and nitrous oxide. *J Anal Toxicol*. 1998;22(3):246-7. PMID [9602943]
9. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*. 2001;108(3):776-89. PMID [11533352]
10. Allegart K, Daniels H, Naulers G, Tibboel D, Devlieger H. Pharmacodynamics of chloral hydrate in former preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2005;164(7):403-7. PMID [15798911]



# HIDROXIZINA

**CLORIDRATO DE HIDROXIZINA (LAB. EMS, GERMED, LEGRAND, GEOLAB)**

- ▶ Frascos de solução oral com 120 mL a 2 mg/mL;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 25 mg.

## **CLORIDRATO DE HIDROXIZINA (LAB. EMS, GERMED)**

► Caixas com 30 comprimidos de 25 mg.

## **CLORIDRATO DE HIDROXIZINA (LAB. HYPERMARCAS)**

► Frascos de solução oral com 120 mL a 10 mg/5 mL.



## **DRIXI (LAB. MANTECORP)**

- ▶ Frascos de solução oral com 100 mL a 2 mg/mL;
- ▶ frascos de solução oral com 50 mL a 2 mg/mL.

## **DROTIZIN (LAB. GEOLAB)**

- ▶ Caixas com 50 frascos de solução oral com 120 mL a 2 mg/mL;
- ▶ caixas com 50 frascos de solução oral com 100 mL a 2 mg/mL;
- ▶ frascos de solução oral com 120 mL a 2 mg/mL;
- ▶ frascos de solução oral com 100 mL a 2 mg/mL.

## **HIDROALERG (LAB. EMS SIGMA PHARMA)**

- ▶ Frascos de solução oral com 120 mL a 2 mg/mL.

## **HIDROXINE (LAB. TKS)**

► Caixas com 30 comprimidos de 25 mg.

## **HIXILERG (LAB. EMS)**

► Frascos de solução oral com 120 mL a 2 mg/mL.

## **HIXIZINE (LAB. THERASKIN)**

- ▶ Frascos de solução oral com 120 mL a 10 mg/5 mL;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 25 mg.

## **MARAX (LAB. PFIZER)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos com 10 mg de hidroxizina, 25 mg de efedrina e 130 mg de teofilina;
- ▶ frascos de solução oral com 120 mL de 2,5 mg/5 mL de hidroxizina, 6,25 mg/5 mL de efedrina e 32,5 mg/5 mL de teofilina.

## **PRURI-GRAN (LAB. LEGRAND)**

- ▶ Frascos de solução oral com 120 mL a 2 mg/mL.



## PRURIZIM (LAB. PIERRE FABRE)

- ▶ Frascos de solução oral com 100 mL a 2 mg/mL;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 10 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 25 mg.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A hidroxizina é um anti-histamínico que vem sendo estudado no tratamento dos transtornos de ansiedade. É um medicamento rapidamente absorvido no TGI, com **início de ação em 15 a 30 minutos**, atingindo o pico de concentração plasmática em torno de 2 horas após a administração oral.<sup>1</sup> Seu metabolismo é hepático, e apresenta um metabólito ativo, a cetirizina. Sua **meia-vida de eliminação**, em adultos, é **ao redor de 20 horas**,<sup>1,2</sup> sendo menor em crianças.<sup>2</sup> Sua biodisponibilidade não está determinada.

Em psiquiatria, a hidroxizina é utilizada principalmente no tratamento do TAG. ECRs, duplos-cegos, utilizando a dose de 50 mg/dia, demonstraram que, quando comparada ao placebo, apresenta segurança e eficácia no **tratamento do TAG**. Nesses estudos, com 4 ou 12 semanas de duração, os pacientes foram avaliados após a interrupção do tratamento, e **não foram observados** ansiedade de rebote ou sintomas de abstinência,<sup>3-5</sup> concluindo-se que a hidroxizina pode ser uma alternativa útil ao uso de BZDs no tratamento de longo prazo, ou intermitente, do TAG. Uma metanálise que reuniu 5 estudos com 884 pacientes com TAG demonstrou que esse é um medicamento com boa tolerabilidade e mais eficaz do que o placebo. Além disso, demonstrou eficácia e tolerabilidade comparáveis a outros ansiolíticos, como BZDs e buspirona, mas apresentando **taxas mais elevadas de sedação e sonolência**. Em função do pequeno número de estudos e de possíveis limitações metodológicas, a conclusão dessa metanálise foi a de que a hidroxizina não é recomendável como tratamento de primeira linha no TAG.<sup>6</sup>

Estudos abertos de longa duração, realizados a partir da década de 1950, relatam ausência de habituação aos efeitos ansiolíticos da hidroxizina, ausência de alterações laboratoriais com o uso continuado e boa tolerabilidade; desse modo, seus principais efeitos colaterais, sonolência e tontura, seriam dose-dependentes e tenderiam a desaparecer com a manutenção do tratamento.<sup>7</sup> Também não há relatos consistentes de

dependência, abuso ou alterações de memória com o uso da hidroxizina.<sup>4</sup> Há estudos, no entanto, de casos de abuso e dependência de difenidramina, um outro anti-histamínico. Em um desses casos, discute-se se a paciente teria desenvolvido também dependência de hidroxizina.<sup>8</sup>

Ainda que os principais estudos que mostraram eficácia da hidroxizina no TAG tenham utilizado apenas 50 mg/dia, há fontes sugerindo que se possa usar de 50 a 100 mg, até de 6/6 horas, se necessário, na ansiedade em adultos, sendo que a dose não deve ultrapassar 600 mg/dia.

Como antipruriginoso, em adultos, podem ser utilizados de 25 a 100 mg, a cada 6 a 8 horas, VO, se necessário.

O ajuste para insuficiência hepática não está definido; sugere-se usar apenas 1 vez ao dia em pacientes cirróticos. Quanto à IR, sugere-se administrar 50% da dose em pacientes com taxa de filtração glomerular < 50 ou em hemodiálise.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A hidroxizina é um anti-histamínico de primeira geração do grupo das piperazinas, não relacionada às fenotiazinas. Atua principalmente como antagonista dos receptores histaminérgicos  $H_1$ , apresentando **menor afinidade** do que outros anti-histamínicos de primeira geração pelos receptores **muscarínicos, serotoninérgicos ( $5-HT_2$ ), dopaminérgicos e  $\alpha 1$ -adrenérgicos.**<sup>4,5</sup> O mecanismo responsável por seu efeito ansiolítico não é conhecido. Alguns autores sugerem que seus efeitos terapêuticos sejam consequência do efeito sedativo, mas isso não está definido.<sup>9</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* boca seca, cefaleia, fadiga, sedação, sonolência.

*Menos comuns:* agitação, alucinações, confusão, convulsões, depressão respiratória, desorientação, discinesia, febre, hipersensibilidade, insônia, mal-estar, náusea, obstipação, parestesia, perturbações da acomodação ocular, prurido, *rash* cutâneo, retenção urinária, taquicardia, tremores, urticária, vertigens, visão turva, vômito, zumbido.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ prurido causado por urticária, dermatoses ou mediado por histamina.

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ TAG;<sup>3-6</sup>
- ▶ como sedativo, previamente à realização de procedimentos cirúrgicos ou odontológicos em adultos e crianças;
- ▶ antiemético;
- ▶ insônia;
- ▶ bruxismo em crianças.<sup>10</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTA**

- ▶ Hipersensibilidade ao medicamento.

## RELATIVAS

- ▶ GAF;
- ▶ hiperplasia prostática ou obstrução urinária;
- ▶ asma ou DPOC.



## INTOXICAÇÃO

A manifestação mais comum da intoxicação é a sedação excessiva. Nas intoxicações graves, contudo, os sintomas observados estão associados principalmente ao efeito anticolinérgico excessivo, à depressão do SNC ou à estimulação paradoxal do SNC. Incluem náusea, vômito, taquicardia, febre, pupilas dilatadas, retenção urinária, tremores, confusão ou alucinações. Podem seguir diminuição do nível de consciência, depressão respiratória, convulsões, hipotensão ou arritmia, evoluindo até coma profundo e colapso cardiorrespiratório.

## MANEJO

Realizar as medidas de suporte gerais. Pode ser utilizada lavagem gástrica. A ocorrência de hipotensão é pouco provável, mas, caso surja, pode ser controlada com líquidos IV e vasopressores, com exceção da adrenalina, que pode ter sua ação vasopressora prejudicada pela hidroxizina. Não há antídoto específico, e existem dúvidas quanto à utilidade da hemodiálise.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

A hidroxizina, em altas doses, produziu anormalidades fetais em estudos com animais. Os dados clínicos disponíveis até o momento são insuficientes para estabelecer a segurança de seu uso durante a gestação. Sua utilização deve, portanto, ser evitada, sobretudo no início da gravidez. Relatos de caso associam seu uso no fim da gestação à ocorrência de sintomas de retirada no neonato. Categoria X da FDA no 1º trimestre e C no 2º e no 3º trimestres da gestação.

## **LACTAÇÃO**

Seu uso não é recomendado durante a lactação.



## **CRIANÇAS**

A hidroxizina tem seu uso liberado nessa faixa etária. Em crianças menores de 6 anos, tanto para ansiedade quanto para prurido, sugere-se usar, se necessário, 2 mg/kg/dia, VO, divididos em 3 a 4 tomadas; e, em crianças de 6 a 12 anos, de 12,5 a 25 mg a cada 6 ou 8 horas, também se necessário.

## IDOSOS

Deve ser administrada com cautela nesse grupo de pacientes, iniciando com doses baixas. O paciente deve ser observado cuidadosamente, visto que agentes sedativos e com efeitos anticolinérgicos podem ocasionar sedação excessiva ou confusão mental em idosos.



## LABORATÓRIO

Como os antagonistas  $H_1$  interferem em testes cutâneos para alergia, seu uso deve ser interrompido vários dias antes da realização de tais procedimentos.



## PRECAUÇÕES

1. Alertar o paciente a evitar dirigir veículos ou operar máquinas perigosas enquanto estiver sob uso da hidroxizina, em função de seu efeito sedativo.
2. Alertar o paciente a evitar o uso de álcool, pois ele potencializa o efeito sedativo do medicamento.
3. Pode ser necessário o ajuste da dose de hidroxizina caso haja administração simultânea de outros medicamentos depressores do SNC ou com efeitos anticolinérgicos.

## REFERÊNCIAS

1. Simons FE, Simons KJ, Frith EM. The pharmacokinetics and antihistaminic of the  $H_1$  receptor antagonist hydroxyzine. J Allergy ClinImmunol. 1984;73(1Pt1):69-75. PMID [6141198]
2. Paton DM, Webster DR. Clinical pharmacokinetics of  $H_1$ -receptor antagonists (the antihistamines). Clin Pharmacokinet. 1985;10(6):477-97. PMID [2866055]

3. Darcis T, Ferreri M, Natens J, Burtin B, Deram P. A multicentre double-blind placebo-controlled study investigating the anxiolytic of hydroxyzine in patients with generalized anxiety. *Hum Psychopharmacol*. 1995;10(3):181-7.
4. Lader M, Scotto JC. A multicentre double-blind comparison of hydroxyzine, buspirone and placebo in patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998;139(4):402-6. PMID [9809861]
5. Llorca PM, Spadone C, Sol O, Danniau A, Bougerol T, Corruble E, et al. Efficacy and safety of hydroxyzine in the treatment of generalized anxiety disorder: a 3-month double-blind study. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(11):1020-7. PMID [12444816]
6. Guaiana G, Barbui C, Cipriani A. Hydroxyzine for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database SystRev*. 2010;(12):CD:006815. PMID [21154375]
7. Ferreri M, Hantouche EG. Recent clinical trials of hydroxyzine in generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1998;393:102-8. PMID [9777055]
8. Gracious B, Abe N, Sundberg J. e Importance of Taking a History of Over-the-Counter Medication Use: A Brief Review and Case Illustration of “PRN” Antihistamine Dependence in a Hospitalized Adolescent e Importance of Taking a History of Over-the-Counter Medication Use: A Brief Review and Case Illustration of “PRN” Antihistamine Dependence in a Hospitalized Adolescent e Importance of Taking a History of Over-the-Counter Medication Use: A Brief Review and Case Illustration of “PRN” Antihistamine Dependence in a Hospitalized Adolescent The Importance of Taking a History of Over-the-Counter Medication Use: A Brief Review and Case Illustration of “PRN” Antihistamine Dependence in a Hospitalized Adolescent
- The importance of taking a history of over-the-counter medication use: a brief review and case illustration of “PRN” antihistamine dependence in a hospitalized adolescent. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010;20(6): 521-4. PMID [21186972]
9. Goodman WK. Selecting pharmacotherapy for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 13:8-13. PMID [15384931]
10. Ghanizadeh A, Zare S. A preliminary randomised double-blind placebo-controlled clinical trial of hydroxyzine for treating sleep bruxism in children. *J Oral Rehabil*. 2013;40(6):413-7. PMID [23550945]



## **HIPERICIN (LAB. HERBARIUM)**

► Caixas com 15 ou 30 cápsulas de 300 mg.

## **IPERISAN (LAB. MARJAN)**

► Caixas com 30 ou 60 comprimidos de 300 mg.

## **REMOTIV (LAB. ACHÉ)**

► Caixas com 20 comprimidos de 250 mg.

## TRIATIV (LAB. ATIVUS)

► Caixas com 30 comprimidos de 300 ou 450 mg.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O hipérico (*Hypericum perforatum*), popularmente conhecido como erva-de-são-joão, é uma planta com suposta ação antidepressiva. Para obter o medicamento, utilizam-se as partes aéreas da planta, principalmente as flores; por isso, é considerado um agente fitoterápico. É bem absorvido por VO, com pico de absorção em torno de 2 a 3 horas após a ingestão. É absorvido no intestino delgado e a absorção depende da dose administrada. O metabolismo é hepático, e a eliminação, biliar.

O hipérico está relacionado à ativação das isoformas 3A4, 1A2, 2D6 e 2C9 do citocromo P450, podendo duplicar suas atividades metabólicas e, conseqüentemente, reduzir os níveis séricos de fármacos que utilizem essas enzimas para sua degradação. Também atua na gpP. A indução desses mecanismos é a responsável pela interação com diversos fármacos. Entre essas interações, estão principalmente os antirretrovirais (indinavir, lamivudina e nevirapina), ACOs e agentes anticancerígenos (imatinib e irinotecan).<sup>1</sup> A meia-vida de eliminação é de 28 horas.

Alguns estudos envolvendo o hipérico verificaram que ele apresenta um perfil de efeitos colaterais igual ou até melhor que outros antidepressivos, demonstrando ser de fácil manejo e de acompanhamento clínico seguro quanto à tolerabilidade. Até o momento, porém, as evidências para a eficácia são incompletas, pois os resultados dos estudos são controversos. Uma revisão indicou que os estudos que apoiam a eficácia do hipérico na depressão de leve a moderada apresentam limitações que podem comprometer a conclusão. Apontou, ainda, que as evidências atuais não sustentam o uso desse tratamento, e, considerando os efeitos adversos e as interações, não deve ser visto como uma intervenção benéfica.<sup>2</sup> Outras duas revisões, entretanto, defendem o uso em casos de depressão de leve a moderada. Apontam perfil seguro e boa tolerabilidade, mas ambas salientam a diferença na preparação dos extratos de hipericina, o que prejudica a extrapolação dos resultados dos estudos.<sup>3,4</sup> Uma metanálise reforça que as evidências até hoje são inconsistentes e confusas, mas sugere que pode haver desde mínimo benefício, comparado a placebo, até eficácia similar a

antidepressivos clássicos.<sup>5</sup> Um pequeno estudo comparando citalopram, hipérico e placebo não mostrou diferença entre eles em pacientes com depressão menor.<sup>6</sup> Por essas controvérsias, recomenda-se cautela em seu uso, sobretudo em depressões graves, até que sua eficácia seja estabelecida de forma consistente, pois a depressão é reconhecidamente uma doença de alta incidência e alto grau de incapacitação.

Apesar de não ter sido muito estudado para essa finalidade, existem ensaios controlados por placebo que demonstram eficácia para o transtorno somatoforme (transtorno de sintomas somáticos e transtornos relacionados no DSM-5) na dose de 600 mg/dia, independentemente de sintomas depressivos.<sup>7</sup> A literatura carece de comparações entre os extratos de hipérico e as substâncias ativas para o tratamento do transtorno somatoforme (transtorno de sintomas somáticos e transtornos relacionados). Outros transtornos, como o transtorno disfórico pré-menstrual, o TOC, e sintomas, como a ansiedade, também vêm sendo tratados com hipérico; no entanto, ainda não há comprovação científica que embase tais usos.

A dose recomendada para alcançar níveis plasmáticos desejados é de 300 mg, 3 vezes ao dia, antes das refeições.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A hipericina e a hiperforina são as substâncias relacionadas ao efeito antidepressivo do hipérico. Seu mecanismo de ação ainda não está bem estabelecido: *in vitro*, foi demonstrado que o hipérico inibe a recaptação da serotonina e da noradrenalina, além de produzir a *down-regulation* dos receptores serotoninérgicos.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* boca seca, cansaço, cefaleia, nervosismo, sedação, sintomas gastrintestinais, tontura.



*Menos comuns:* agitação, anorgasmia, apatia, ataque de pânico, aumento de enzimas hepáticas, constipação, hipomania, insônia, irregularidades menstruais, irritabilidade, fobia, parestesias, polaciúria, prurido, reações alérgicas cutâneas, tremores.



## INDICAÇÕES

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ depressão leve a moderada;
- ▶ transtorno somatoforme<sup>7</sup> (transtorno de sintomas somáticos e transtornos relacionados no DSM-5);
- ▶ transtorno disfórico pré-menstrual;<sup>8</sup>
- ▶ sintomas da menopausa;<sup>9</sup>
- ▶ ansiedade;<sup>8</sup>
- ▶ TOC;<sup>8</sup>
- ▶ síndrome da boca ardente;<sup>8</sup>
- ▶ neuropatias.<sup>8</sup>

Obs.: O hipérico não está indicado no tratamento do TDM grave.



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade aos componentes da fórmula;
- ▶ fotossensibilidade cutânea conhecida;
- ▶ pacientes em uso de medicamentos anticancerígenos e antirretrovirais;
- ▶ pacientes com doença de Alzheimer, TB, transtornos do espectro da esquizofrenia e outros transtornos psicóticos.<sup>8</sup>



## INTOXICAÇÃO

Deve-se ter cuidado com a exposição solar, especialmente quando a dose utilizada exceder a sugerida, pois, nessa condição, pode haver aumento da fotossensibilidade cutânea, recomendando-se a proteção da pele a raios solares e outras radiações por 2 semanas.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Estudos com ratos não verificaram aumento na incidência de malformações. Em humanos, um estudo recente foi o primeiro a comparar o uso em mulheres expostas a hipérico, outras substâncias antidepressivas e sem exposição. Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos para malformações. Apesar de parecer uma intervenção segura, estudos de maior escala ainda são necessários.<sup>10</sup>

## **LACTAÇÃO**

Um ensaio com amostra pequena demonstrou que o uso de hipérico na amamentação é seguro, sem acrescentar efeitos adversos para mães e bebês,<sup>11</sup> corroborando estudos de observação prévios.

## **CRIANÇAS**

O uso desse medicamento é contraindicado em menores de 12 anos por falta de estudos disponíveis nessa faixa etária.

## **IDOSOS**

Não há restrições ou recomendações especiais desse medicamento a idosos.



## **LABORATÓRIO**

Não há dados quanto à interferência do hipérico em exames laboratoriais.



## **PRECAUÇÕES**

1. No uso do hipérico, deve-se evitar exposição intensa ao sol sem proteção e/ou por longos períodos, pois pode ocorrer fotossensibilidade, especialmente em doses elevadas e em pacientes com história prévia de hipersensibilidade à exposição solar.
2. Pacientes em uso de medicamentos anticancerígenos ou antirretrovirais devem evitar o hipérico devido ao risco de interações medicamentosas.
3. O uso de hipérico pode reduzir a concentração sérica dos ACOs, podendo causar falha do método contraceptivo.
4. O uso concomitante com ISRSs, ADTs e buspirona pode desencadear síndrome serotoninérgica ou letargia. Ter cautela com a associação.
5. A combinação com outros fármacos deve ser cautelosa e previamente analisada, devido ao grande potencial de interações.
6. Não há dados suficientes sobre o uso de hipérico em pacientes com IR ou insuficiência hepática, portanto, deve-se ter muito cuidado ao prescrevê-lo a esses pacientes.

## **REFERÊNCIAS**

1. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. *Drugs*. 2009;69(13):1777-98. PMID [19719333]
2. Shelton RC. St John's Wort (*Hypericum perforatum*) in major depression. *J Clin Psychiatry*. 2009;70 Suppl 5:23-7. PMID [19909690]
3. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's Wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD000448. PMID [18843608]
4. Kasper S, Caraci F, Forti B, Drago F, Aguglia E. Efficacy and tolerability of *Hypericum* extract for the treatment of mild to moderate depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010;20(11):747-65. PMID [20708905]
5. Linde K, Berner M, Egger M, Mulrow C. St John's Wort for depression: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry*. 2005;186:99-107. PMID [15684231]
6. Rapaport MH, Nierenberg AA, Howland R, Dording C, Schettler PJ, Mischoulon D. The treatment of minor depression with St. John's Wort or citalopram: failure to show benefit over placebo. *J Psychiatr Res*. 2011;45(7):931-41. PMID [21632064]
7. Müller T, Mannel M, Murck H, Rahlfs VW. Treatment of somatoform disorders with St. John's Wort: a randomized, double-blind and placebo-controlled trial. *Psychosom Med*. 2004;66(4):538-47. PMID [15272100]
8. Medscape [Internet]. St John's Wort [*Hypericum perforatum*]. [capturado em 14 jan 2015]. Disponível em: <http://reference.medscape.com>.
9. Liu YR, Jiang YL, Huang RQ, Yang JY, Xiao BK, Dong JX. *Hypericum perforatum* L. preparations for menopause: a meta-analysis of efficacy and safety. *Climacteric*. 2013;17(4):325-35. PMID [24188229]
10. Moretti ME, Maxson A, Hanna F, Koren G. Evaluating the safety of St. John's Wort in human pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2009;28(1):96-9. PMID [19491000]
11. Klier CM, Schmid-Siegel B, Schäfer MR, Lenz G, Saria A, Lee A, et al. St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) and breastfeeding: plasma and breast milk concentrations of hyperforin for 5 mothers and 2 infants. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(2):305-9. PMID [16566628]



# ILOPERIDONA

## FANAPT (LAB. NOVARTIS)

- ▶ Caixas com 30, 50 ou 60 comprimidos de 1, 2, 4, 6, 8, 10 ou 12 mg;
- ▶ embalagens de titulação com 8 comprimidos (2 comprimidos de cada uma das seguintes dosagens: 1, 2, 4 e 6 mg).

Obs.: Não está disponível no Brasil.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A iloperidona é um APA com perfil dos APSGs, predileção para o antagonismo da dopamina e da serotonina e pouca tendência para produzir ECEs. É um derivado do piperidinil-benzisoxazole, disponível apenas na forma de cp para administração oral. É rapidamente absorvida pelo TGI e atinge o pico de concentração plasmática em aproximadamente 2 a 4 horas, com biodisponibilidade de 96% e aproximadamente 95% de ligação a proteínas plasmáticas. Pode ser administrada com ou sem alimentos, uma vez que a alimentação apenas retarda a absorção, mas não altera de forma significativa a biodisponibilidade. É metabolizada pelas enzimas do sistema do citocromo P450 (CYP), sendo substrato sobretudo da CYP2D6 e da CYP3A4. A meia-vida de eliminação da iloperidona é de 18 horas em metabolizadores rápidos e de 33 horas em metabolizadores lentos, sugerindo que uma ou duas doses ao dia são adequadas. A iloperidona é extensivamente metabolizada, com  $< 1\%$  da droga sendo excretada de maneira inalterada. Aproximadamente 58% do medicamento é excretado por via renal, e 20%, por via fecal.<sup>1</sup>

A iloperidona foi aprovada em 2009 pela FDA para o tratamento agudo da esquizofrenia.<sup>2</sup> Seu benefício na esquizofrenia foi confirmado em alguns ensaios



clínicos.<sup>3-5</sup> Um ensaio clínico multicêntrico e duplo-cego de 4 semanas avaliou a eficácia e a segurança da iloperidona em pacientes com exacerbações agudas da doença. Um total de 593 pacientes foram randomizados para receberem iloperidona 24 mg/dia, ziprasidona 160 mg/dia ou placebo. Tanto a iloperidona como a ziprasidona demonstraram redução significativa em relação ao placebo na pontuação da PANSS-T. Comparado à ziprasidona, o uso da iloperidona foi associado a menores taxas de sedação, sonolência, ECEs, acatisia, agitação e inquietação, mas a maiores taxas de ganho de peso, taquicardia, hipotensão ortostática, tontura e congestão nasal.<sup>4</sup>

Outro estudo comparou a eficácia e a segurança de longo prazo da iloperidona em indivíduos que sofrem de esquizofrenia. Os dados foram reunidos a partir de 3 estudos duplos-cegos multicêntricos (n total de 1.644), cada um com 6 semanas de estabilização dos sintomas agudos seguidas por 46 semanas de manutenção. Os pacientes foram randomizados para iloperidona 4 a 16 mg/dia ou haloperidol 5 a 20 mg/dia. O desfecho primário de eficácia foi o tempo para a recaída, que foi equivalente entre a iloperidona e o haloperidol.<sup>3</sup>

Em virtude do antagonismo dos receptores  $\alpha 1$ -noradrenérgicos, a iloperidona apresenta efeitos colaterais autonômicos. Está associada à diminuição da PAS e da PAD. Esse efeito é mais observado na primeira semana de tratamento e geralmente não se mantém. Hipotensão ortostática sustentada foi observada em 0,4, 3,8 e 4,8% dos pacientes recebendo, respectivamente, 4-8 mg/dia, 10-16 mg/dia e 20-24 mg/dia. O risco de ECEs é baixo, sendo uma vantagem clínica desse medicamento.<sup>6</sup> A iloperidona apresenta boa tolerabilidade em termos de ganho de peso, sem alteração clinicamente importante dos níveis de colesterol total, triglicerídeos e glicose, além de pouca elevação dos níveis de prolactina.<sup>1,3</sup>

Comparados com pacientes que receberam placebo, aqueles que receberam iloperidona apresentaram pequeno aumento no peso em todas as dosagens (aumento médio de 2,4 kg entre todos os pacientes). Ganho de peso significativo (definido como aumento  $\geq 7\%$  no peso) ocorreu em 12,3% de todos os pacientes recebendo iloperidona.<sup>7,8</sup> Aproximadamente 2/3 do total de peso ganho aconteceram dentro das 6 primeiras semanas.<sup>1</sup>

Em outro estudo, os eventos adversos mais comuns observados com a iloperidona, quando comparada ao haloperidol, foram insônia (18,1%) e ansiedade (10,8%), enquanto os pacientes que receberam haloperidol apresentaram insônia (16,9%), acatisia (14,4%), tremor (12,7%) e rigidez muscular (12,7%). As alterações metabólicas foram mínimas para ambos os grupos. O prolongamento médio do intervalo QT corrigido foi de 10,3 ms para a iloperidona e de 9,4 ms para o haloperidol.<sup>3</sup>

É recomendado que a iloperidona seja iniciada gradativamente e com cautela, em virtude do risco de tontura e hipotensão postural causados pelo antagonismo dos receptores  $\alpha 1$ -noradrenérgicos. A dose inicial deve ser de 1 mg 2 vezes ao dia, aumentando-se para 2, 4, 6, 8, 10 e 12 mg 2 vezes ao dia nos dias 2, 3, 4, 5, 6 e 7, respectivamente. A dosagem-alvo recomendada é de 12 a 24 mg/dia, sem benefícios claros com doses maiores. Deve-se ter particular atenção nos pacientes em risco de hipotensão postural.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A iloperidona é um antagonista dos receptores dopaminérgicos do tipo  $D_2$  e dos serotoninérgicos do tipo  $5-HT_{2A}$ , com alta afinidade por receptores  $D_3$  e em menor grau por  $D_4$ . Tem, ainda, afinidade por  $5-HT_6$  e  $5HT_7$ . O efeito antagonista serotoninérgico potencializa o efeito terapêutico e faz os ECEs serem praticamente ausentes. Apresenta moderada afinidade pelos receptores noradrenérgicos  $\alpha 1$  e  $\alpha 2C$ , causando hipotensão ortostática e tontura. Tem pouca afinidade pelos receptores histaminérgicos; causa, portanto, pouco ganho de peso. Não existe afinidade apreciável pelos receptores colinérgicos muscarínicos.

A iloperidona apresenta 2 metabólitos ativos principais. O metabólito P88 atravessa a barreira hematencefálica e tem a mesma afinidade do composto original pelos receptores anteriormente descritos; já o P95 não atravessa a barreira hematencefálica e tem afinidade apenas pelos receptores serotoninérgicos e noradrenérgicos.<sup>1</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* boca seca, congestão nasal, fadiga, hipotensão, hipotensão ortostática, ganho de peso, sonolência, taquicardia, tontura.

*Menos comuns:* acatisia, agitação, alteração do fluxo e da frequência menstrual,

amenorreia, amnésia, anemia, anorgasmia, apneia do sono, arritmias, artralgia, asma, ataques de pânico, aumento do apetite, blefarite, bloqueio AV de primeiro grau, bulimia nervosa, catarata, catatonia, colelitíase, conjuntivite, desidratação, delírio, *delirium*, depressão, desconforto abdominal, diarreia, diminuição da libido, discinesia, DE, dispneia, distonia, disúria, dor testicular, ECEs, edema, edema palpebral, ER, enurese, epistaxe, espasmo muscular, gastrite, ginecomastia, hemorragia pós-menopausa, hérnia hiatal, hiperatividade psicomotora, hipertermia, hiperprolactinemia, hipocalcemia, hipotireoidismo, hostilidade, incontinência fecal, incontinência urinária, insuficiência cardíaca, IRA, letargia, leucopenia, mania, mastalgia, mialgia, nasofaringite, náusea, nefrolitíase, neutrofilia, nistagmo, olho seco, opacidade lenticular, paranoia, parestesia, perda de peso, polaciúria, polidipsia psicogênica, priapismo, prolongamento do intervalo QTc, prostatite, prurido, *rash*, refluxo gastroesofágico, ressecamento nasal, retenção urinária, salivação, sede, síndrome das pernas inquietas, torcicolo, transtorno do controle de impulsos, TOC, tremor, úlcera duodenal, ulceração bucal, urticária, vertigem, visão turva, xerostomia, zumbido.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- esquizofrenia<sup>3-5</sup> e transtorno esquizoafetivo.<sup>3,5</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao medicamento.



## INTOXICAÇÃO

A ingestão acidental ou intencional de doses excessivas do medicamento não resultou em morte. Os sintomas relatados foram sedação, taquicardia, alargamento do QTc e hipotensão. A maior ingestão relatada foi de 576 mg.<sup>1</sup>

## MANEJO

Não existe antídoto específico para a iloperidona. Medidas de suporte gerais, como manutenção das vias aéreas, adequada ventilação e oxigenação, devem ser realizadas. O uso de carvão ativado até 1 hora após a ingestão pode reduzir a concentração plasmática. Monitoração cardiovascular contínua com ECG deve ser estabelecida, com especial atenção ao intervalo QTc. Se for necessário o uso de antiarrítmicos, disopiramida, procainamida e quinidina devem ser evitados. Hipotensão e insuficiência cardíaca devem ser tratadas com fluidos IVs ou agentes simpaticomiméticos (epinefrina e dopamina não devem ser usadas, uma vez que a estimulação  $\beta$  pode piorar a hipotensão diante do bloqueio  $\alpha$  causado pela iloperidona).<sup>9</sup>



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Eventos adversos foram observados em estudos de reprodução com animais de reprodução. Dados relacionados à segurança do uso de APAs durante a gestação são limitados, e rotineiramente eles não são indicados. A iloperidona deve ser usada na gravidez apenas se o benefício justificar o risco ao feto.<sup>9,10</sup> Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Não se sabe se a iloperidona é excretada no leite. A amamentação não é recomendada.<sup>9</sup>

## **CRIANÇAS**

A segurança e a eficácia em crianças e em adolescentes não foram estabelecidas.<sup>9</sup>



## IDOSOS

Caso prescrita, deve-se ter particular atenção aos efeitos colaterais relacionados a tonturas e hipotensão ortostática. Pacientes idosos com psicose relacionada à demência tratados com APAs têm risco aumentado de morte em comparação ao placebo. A iloperidona não está aprovada para o tratamento de pacientes com psicose relacionada à demência.<sup>9</sup>



## LABORATÓRIO

Antes do início do medicamento, e periodicamente durante o tratamento, recomenda-se solicitar glicose de jejum, hemoglobina glicada, colesterol total e frações, ECG, hemograma, níveis séricos de potássio e magnésio. A iloperidona em geral não causa alteração clinicamente importante dos níveis de colesterol total, triglicerídeos e glicose, além de provocar pouca elevação dos níveis de prolactina.<sup>1,3,11</sup>



## PRECAUÇÕES

1. Os clínicos devem ficar atentos a episódios de tonturas e hipotensão postural no início do tratamento, aumentando a dose mais lentamente caso esses efeitos colaterais sejam relevantes e em pacientes com risco de hipotensão postural.
2. Existe evidência de aumento significativo do intervalo QTc com o uso de iloperidona nos ensaios clínicos, mas não resultante em morte ou arritmia grave. A dose de 24 mg/dia foi associada a um prolongamento QTc de 9 ms em relação ao basal.<sup>1,11</sup>
3. Evitar a combinação com outros medicamentos que aumentam o QTc, incluindo antiarrítmicos das classes Ia (quinidina e procainamida) ou classe III (amiodarona e sotalol), outros APs, antibióticos ou qualquer outra classe de drogas que sabidamente aumentem o intervalo QTc. A combinação com paroxetina (inibidor

do CYP2D6) ou cetoconazol (inibidor do CYP3A4) demonstrou alargamento ainda maior no intervalo QTc, por diminuir a metabolização da iloperidona. O risco pode estar aumentado em condições que causem hipocalemia, hipomagnesemia ou bradicardia. Também é recomendado evitar o medicamento em pessoas com síndrome do alargamento de QT congênito, arritmias cardíacas, infarto recente ou insuficiência cardíaca descompensada.

4. Assim como para outros APAs, recomenda-se cuidado no uso desse medicamento em pacientes com psicose relacionada à demência, em virtude do aumento da mortalidade. A iloperidona ainda não foi aprovada para uso em pacientes com psicose relacionada à demência, e o uso em idosos deve ser evitado até a realização de ensaios nessa população.
5. Antes do início do medicamento, e periodicamente durante o tratamento, recomenda-se monitorar sinais vitais, sinais e sintomas de arritmia, alteração da PA e o peso do paciente.
6. Não é recomendado o uso em caso de insuficiência hepática. No caso de IR, não é necessário ajuste do medicamento.

## REFERÊNCIAS

1. Citrome L. Iloperidone: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics and metabolism, clinical efficacy, safety and tolerability, regulatory affairs, and an opinion. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010;6(12):1551-64. PMID [21034370]
2. Food and Drug Administration [Internet]. Drug Approval Package. Fanapt (Iloperidone) Tablets. 2009 [capturado em 14 jan 2015]. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov>
3. Kane JM, Lauriello J, Laska E, Di Marino M, Wolfgang CD. Long-term efficacy and safety of iloperidone: results from 3 clinical trials for the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(2 Suppl 1):29-35. PMID [18334910]
4. Cutler AJ, Kalali AH, Weiden PJ, Hamilton J, Wolfgang CD. Four-week, double-blind, placebo and ziprazidone-controlled trial of iloperidone in patients with acute exacerbations of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(2 Suppl 1):20-8. PMID [18334909]
5. Potkin SG, Litman RE, Torres R, Wolfgang CD. Efficacy of iloperidone in the treatment of schizophrenia: initial phase 3 studies. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(2 Suppl 1):4-11. PMID [18334911]
6. Weiden PJ. Iloperidone for the treatment of schizophrenia: an updated clinical

review. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2012;6(1):34-44. PMID [22453868]

7. Weiden PJ, Cutler AJ, Polymeropoulos MH, Wolfgang CD. Safety profile of iloperidone: a pooled analysis of 6-week acute-phase pivotal trials. J Clin Psychopharmacol. 2008;28(2 Suppl 1):12-9. PMID [18334908]

8. De Hert M, Yu W, Detraux J, Sweers K, van Winkel R, Correll CU. Body weight and metabolic adverse effects of asenapine, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. CNS Drugs. 2012;26(9):733-59. PMID [22900950]

9. Highlights of Prescribing Information [Internet]. Fanapt (iloperidone) Tablets. 2009 [capturado em 14 jan 2015]. Disponível em: <http://www.pharma.us.novartis.com>

10. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. Obstet Gynecol. 2008;111(4):1001-20. PMID [18378767]

11. Citrome L. Iloperidone: a clinical overview. J Clin Psychiatry. 2011;72 Suppl 1:19-23. PMID [22217439]



# IMIPRAMINA



**TOFRANIL**  
10 mg



**TOFRANIL**  
25 mg



**TOFRANIL PAMOATO**  
75 mg



**TOFRANIL**  
150 mg

## **DEPRAMINA (LAB. TEUTO)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 25 mg.

## **IMIPRA (LAB. CRISTÁLIA)**

- ▶ Caixas com 200 comprimidos de 25 mg.

## **MEPRAMIN (LAB. UCI-FARMA)**

► Caixas com 20 ou 200 drágeas de 10 ou 25 mg.

## **TOFRANIL (LAB. NOVARTIS)**

► Caixas com 20 drágeas de 10 ou 25 mg.



## **TOFRANIL PAMOATO (LAB. NOVARTIS)**

► Caixas com 20 ou 30 cápsulas de 75 ou 150 mg.

## UNI IMIPRAX (LAB. UNIÃO QUÍMICA)

► Caixas com 20 comprimidos de 10 ou 25 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A imipramina foi o primeiro medicamento da classe dos ADTs a ser desenvolvido.<sup>1,2</sup> Ela é bem absorvida por VO, com alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas (90,1%). A ingestão de alimentos não afeta sua absorção e biodisponibilidade. É metabolizada no fígado, pelo citocromo P450 2D6, originando pelo menos um metabólito ativo, a desipramina.<sup>1,3</sup> A meia-vida de eliminação da imipramina do organismo é de 5 a 30 horas.<sup>4</sup> Aproximadamente 80% do fármaco é excretado na urina, e cerca de 20%, nas fezes, principalmente na forma de metabólitos inativos.

A imipramina tem demonstrado eficácia principalmente no tratamento do TDM<sup>4-6</sup> e em diversos transtornos de ansiedade, como o TP e o TAG.<sup>4</sup> Outras indicações também incluem o transtorno depressivo persistente (distímia), a enurese noturna,<sup>7</sup> o TDAH e quadros dolorosos.<sup>3</sup>

As doses terapêuticas para depressão variam de 75 a 300 mg/dia. É iniciada com 25 mg/dia, aumentando-se 25 mg a cada 2 ou 3 dias, ou mais rapidamente, se houver boa tolerância, até atingir entre 100 e 200 mg/dia. Doses menores podem ser suficientes para o tratamento da dor neuropática.<sup>3</sup> A meia-vida longa permite o uso de dose única diária. A estratégia de completar a dose terapêutica em 72 horas tem sido empregada em pacientes internados com depressão com características melancólicas, aparentemente sem efeitos colaterais adicionais. Se os efeitos colaterais forem muito intensos, a dose pode ser fracionada. Em adolescentes e idosos, inicia-se com 25 a 50 mg/dia, e a dosagem geralmente não excede 100 a 150 mg/dia.

São necessárias até 3 semanas para se observar algum efeito antidepressivo terapêutico, ou até 6 a 8 semanas para uma resposta. Caso o paciente responda, manter a dose estabelecida. Se a resposta for parcial, pode-se fazer uma dosagem sérica. Se os níveis séricos estiverem abaixo de 200 ng/mL, aumentar a dose até 250 a 300 mg/dia. Na fase de manutenção, recomenda-se manter as mesmas doses utilizadas durante a fase aguda. A redução pode predispor a recaídas. Embora rara, pode ocorrer síndrome de retirada caso o medicamento seja interrompido abruptamente, com cefaleia, coriza,

desconforto gastrointestinal (náusea e vômito), tontura, dores musculares e mal-estar geral, que pode durar vários dias.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A imipramina potencializa as aminas biogênicas, bloqueando a recaptação da noradrenalina e, em menor grau, da serotonina. Tem afinidade por receptores colinérgicos (ACh), adrenérgicos ( $\alpha_1$ ), histaminérgicos (H1) e 5-HT<sub>2</sub>. Promove, ainda, redução na sensibilidade dos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos. Por esses motivos, tem ação anticolinérgica intensa e ações bloqueadora  $\alpha$ -adrenérgica e anti-histamínica moderadas.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* boca seca, constipação intestinal, hipotensão, tontura, visão borrada.

*Menos comuns:* acatisia, agitação, agranulocitose, alopecia, alucinações, alteração do paladar, amenorreia, arritmias, aumento do apetite, calorões, cefaleia, ciclagem rápida, confusão, convulsão, coriza, *delirium*, desregulação da temperatura, diarreia, diminuição da libido, distonia, déficit cognitivo, de atenção e de memória, dermatite esfoliativa, desrealização, dor testicular, edema (em geral na face e na língua), eosinofilia, epigastria, eritema multiforme, estomatite, fadiga, fissura por doces, fotossensibilidade cutânea, galactorreia, glaucoma (precipitação do), ginecomastia, hipercinesia, hiperglicemia, hipertensão, hipoglicemia, icterícia, impotência, leucocitose, leucopenia, náusea, pesadelos, pigmentação da pele, prurido, queda de cabelo, *rash* cutâneo, retenção urinária, ECEs, sedação, síndrome noradrenérgica precoce, prostatismo, sonhos bizarros, sonambulismo, sudorese, taquicardia, tiques, tremores finos, vertigens, virada (hipo)maníaca, vômito, xeroftalmia.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ TDM;
- ▶ TP;
- ▶ TAG;
- ▶ transtorno depressivo persistente (distímia);
- ▶ enurese noturna em crianças maiores de 6 anos.

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ TDAH em crianças;
- ▶ TEPT;
- ▶ transtorno de Tourette;
- ▶ dor neuropática;
- ▶ cistite intersticial;
- ▶ SCI.



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTAS**

- ▶ IAM recente (3 a 4 semanas);
- ▶ bloqueio de ramo;
- ▶ hipersensibilidade ao fármaco;
- ▶ prostatismo ou retenção urinária;
- ▶ íleo paralítico;
- ▶ GAF.

## RELATIVAS

- ▶ Uso associado a IMAOs;
- ▶ outras alterações na condução cardíaca;
- ▶ ICC;
- ▶ história de convulsões;
- ▶ hipertireoidismo.



## INTOXICAÇÃO

Em geral, doses superiores a 1,2 g são tóxicas, comumente fatais acima de 2,5 g. Complicações como arritmias, convulsões e coma podem ocorrer com níveis séricos inferiores a 800 ng/mL.

A intoxicação aguda caracteriza-se por breve fase de excitação, alucinações, hipersensibilidade a sons e inquietude, sonolência, confusão, torpor, ataxia, nistagmo, disartria, midríase, *delirium*, contraturas musculares, íleo paralítico, convulsões tônico-clônicas, podendo evoluir rapidamente para coma não reativo, muitas vezes com depressão respiratória, hipoxia, hiporreflexia, hipotermia, hipotensão e arritmias (taquicardia ventricular, FA, bloqueios e extrassístoles). A toxicidade sobre o sistema cardiocirculatório deriva de efeitos do tipo quinidina.

## MANEJO

Requer internação em serviço de emergência de um hospital geral com realização de ECG e dosagem do nível sérico de ADTs, além de medidas de suporte. Um intervalo QRS maior do que 10 segundos no ECG pode ser a principal indicação de *overdose*. Deve ser evitado o uso de APs (pode haver piora do estado confusional).

Pacientes com suspeita de superdosagem de imipramina devem submeter-se a lavagem gástrica, seguida por carvão ativado em caso de ingestão recente. A indução de vômito é contraindicada.

A neostigmina é contraindicada na presença de coma. Seu uso é controverso, pois pode aumentar o risco de crises convulsivas ou arritmias cardíacas graves. Ela é empregada quando não houve resposta a outras intervenções, e um centro de intoxicação deve ser contatado.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Alguns estudos retrospectivos e relatos de caso associaram o uso de ADTs no primeiro trimestre de gestação com o surgimento de malformações em membros (redução do tamanho), mas o potencial teratogênico dos ADTs continua indeterminado.<sup>8</sup> A imipramina deve ser utilizada somente quando não houver alternativa disponível ou quando os benefícios excederem os riscos.

Existem relatos de síndrome de retirada, com irritabilidade, convulsões, hipotonia, taquipneia, taquicardia, hiperidrose, dificuldade respiratória, constipação intestinal e retenção urinária em recém-nascidos de mães expostas a ADTs. Por esse motivo, é interessante interromper o uso da imipramina 2 a 3 semanas antes do parto. Categoria D da FDA.<sup>4</sup>



## **LACTAÇÃO**

Relatos e estudos apontam que a presença de ADTs e/ou de seus metabólitos ativos é baixa no leite materno.<sup>6,9</sup>

## **CRIANÇAS**

Os ADTs têm sido utilizados na infância para TDM, controle da enurese noturna e TDAH. Contudo, existem algumas precauções que devem ser tomadas nessa faixa etária.

Não foi comprovado que o uso de ADTs comprometa o desenvolvimento psicomotor. As crianças, entretanto, são especialmente vulneráveis aos efeitos cardiotoxicos e convulsivantes de altas doses de imipramina. Doses habituais podem ser letais (há relatos de morte súbita). Deve-se evitar especialmente o uso da forma pamoato nessa faixa etária, por exacerbar os efeitos cardiotoxicos.

É recomendável realizar monitoração cardíaca cuidadosa em crianças, principalmente se houver história familiar de cardiopatias e/ou morte súbita (medidas de PA e realização de ECG basal; tomar essas medidas também a cada aumento de dose).

O ajuste das doses pode ser mais difícil nos adolescentes e nas crianças do que em adultos, devido à depuração mais rápida. Deve-se usar a menor dose eficaz, conforme a tolerância. As doses iniciais são de 12,5 ou 25 mg (em torno de 1 mg/kg), aumentando em 20 a 30% a dose a cada 4 a 5 dias. Se forem atingidas doses de 3 mg/kg/dia, solicitar dosagem sérica e realizar novo ECG. Se o paciente tolerar bem o medicamento, e se não houver alterações no ECG, pode haver um novo aumento de 20 a 30% da dose a cada 2 semanas. Em cada aumento, deve ser realizada a rotina anteriormente descrita.

As dosagens séricas são importantes, uma vez que parece haver correlação entre os níveis acima de 250 ng/mL e a ocorrência de complicações cardíacas, como prolongamento do tempo de condução e aumento na PAD (diferentemente do que ocorre no adulto, i.e., hipotensão postural).

## IDOSOS

Os maiores riscos são hipotensão postural, retenção urinária, devido à hipertrofia de próstata, e *delirium* por ação anticolinérgica, pois os idosos são muito sensíveis a tais efeitos. Podem ocorrer, ainda, aumento da impulsividade e prejuízos de memória. Por esses motivos, a imipramina não costuma ser o fármaco de primeira escolha no tratamento de idosos. Os maiores riscos para reações adversas ocorrem principalmente em pacientes debilitados e com problemas físicos.



## LABORATÓRIO

A monitoração dos ADTs pode reduzir a ocorrência de toxicidade.<sup>3</sup> A concentração plasmática considerada terapêutica para depressão está entre 200 e 250 ng/mL, mas pode ser menor em transtornos de ansiedade.

As dosagens devem ser feitas pela manhã, 10 a 14 horas após a última dose. O paciente deve estar em dose estável pelo menos há 5 dias. Níveis acima de 500 ng/mL podem representar risco de cardiotoxicidade ou revelar, ainda, um paciente com metabolização lenta.

O monitoramento da concentração plasmática dos ADTs deve ser feito:

- ▶ sempre que a resposta terapêutica não for adequada;
- ▶ quando há suspeita de que o paciente não esteja tomando o medicamento;
- ▶ em crianças e em idosos;
- ▶ em pacientes com doenças físicas relevantes;
- ▶ quando ocorrem reações adversas graves, persistentes ou efeitos colaterais indesejáveis (avaliar a possibilidade de ser um metabolizador lento);
- ▶ em casos de superdosagem;
- ▶ em pacientes sob uso de metilfenidato, uma vez que esse medicamento inibe o metabolismo da imipramina.



## PRECAUÇÕES

1. Alertar o paciente para o fato de que a imipramina pode causar hipotensão, reduzir os reflexos e a atenção.
2. Em geral, os efeitos colaterais mais comuns (boca seca, visão borrada, constipação intestinal e hipotensão) desaparecem ou diminuem de intensidade depois de 2 a 4 semanas do início do uso.
3. Evitar a exposição demasiada ao sol. Podem ocorrer reações de fotossensibilidade.
4. Realizar ECG sempre que houver necessidade de usar altas doses em idosos, pessoas com suspeita de doença cardíaca e crianças.
5. Pacientes com RS devem ser hospitalizados. Se tratados ambulatorialmente, prescrever a menor quantidade de fármaco possível e manter o paciente sob os cuidados de familiares.
6. Se houver reações maníacas ou hipomaníacas, suspender o medicamento e iniciar um estabilizador do humor (e/ou AP, caso necessário).
7. A imipramina pode agravar sintomas psicóticos em pacientes com esquizofrenia. Nesse caso, reduzir a dose e acrescentar ou aumentar a dose de um AP.
8. A combinação de imipramina e ECT deve ser utilizada apenas em pacientes nos quais ambas as intervenções sejam essenciais.
9. Não há necessidade absoluta de suspender a imipramina antes de anestesia em cirurgias eletivas.
10. Alertar o paciente para o fato de que o início dos efeitos terapêuticos pode demorar até 6 semanas. Evitar suspender ou substituir precocemente o medicamento.
11. A imipramina pode potencializar o efeito de depressores do SNC (p. ex., álcool, ansiolíticos, barbitúricos e narcóticos).
12. Em pacientes que apresentam febre e dor de garganta durante o uso de imipramina, sugere-se realizar leucograma. Se houver indícios de diminuição de neutrófilos, o medicamento deve ser suspenso.

## REFERÊNCIAS

1. Haenisch B, Bönisch H. Depression and antidepressants: insights from knockout of dopamine, serotonin or noradrenaline reuptake transporters. *Pharmacol Ther.* 2011;129(3):352-68. PMID [21147164]
2. Undurraga J, Tondo L, Schalkwijk S, Vieta E, Baldessarini RJ. Re-analysis of the earliest controlled trials of imipramine. *J Affect Disord.* 2012;147(1-3):451-4. PMID [23246207]
3. Rasmussen PV, Jensen TS, Sindrup SH, Bach FW. TMD-based imipramine treatment in neuropathic pain. *Ther Drug Monit.* 2004;26(4):352-60. PMID [15257063]
4. Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. *The American Psychiatric Publishing textbook of psychopharmacology.* 4th ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2009.
5. Birkenhager TK, Broek WW, Mulder PG, Moleman P, Bruijn JA. Efficacy of imipramine in psychotic versus nonpsychotic depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(2):166-70. PMID [18344726]
6. Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry.* 10th ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2009.
7. Zadeh MA, Moslemi MK, Kholaseh Zadeh G. Comparison between imipramine and imipramine combined with pseudoephedrine in 5-12-year-old children with uncomplicated enuresis: a double-blind clinical trial. *J Pediatr Urol.* 2011;7(1):30-3. PMID [20399146]
8. Gentile S. Tricyclic antidepressants in pregnancy and puerperium. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(2):207-25. PMID [24383525]
9. Scalea TL, Wisner KL. Antidepressant medication use during breastfeeding. *Clin Obstet Gynecol.* 2009;52(3):483-97. PMID [19661763]

## **LEITURA SUGERIDA**

Shenouda R, Desan PH. Abuse of tricyclic antidepressant drugs: a case series. J Clin Psychopharmacol. 2013;33(3):440-2. PMID [23609400]



**LAMOTRIGINA**



**LAMICTAL**  
25 mg



**LAMICTAL**  
50 mg



**LAMICTAL**  
100 mg



**LAMITOR**  
25 mg



**LAMITOR**  
50 mg



**LAMITOR**  
100 mg



**LÉPTICO**  
100 mg



**NEURAL**  
25 mg



## **BIPOGINE (LAB. RANBAXY)**

- ▶ Caixas com 30 ou 60 comprimidos de 25, 50 ou 100 mg.

## **LAMICTAL (LAB. GLAXO SMITHKLINE)**

- ▶ Caixas com 30 comprimidos de 25, 50 ou 100 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos dispersíveis de 5, 25, 50, 100 ou 200 mg.

## **LAMITOR (LAB. TORRENT)**

► Caixas com 30 comprimidos de 25, 50 ou 100 mg.

## **LAMOCTRIL (LAB. TEUTO)**

► Caixas com 30 comprimidos de 100 mg.

## **LAMORGIN (LAB. MEDLEY)**

► Caixas com 15 ou 30 comprimidos de 25, 50 ou 100 mg.

## **LAMOTRIGINA (LAB. EUROFARMA, MEDLEY, ACTAVIS, TORRENT)**

► Caixas com 30 comprimidos de 25, 50 ou 100 mg.

## **LAMOTRIGINA (LAB. ACCORD)**

- ▶ Caixas com 30 ou 1.000 (embalagem hospitalar) comprimidos de 50 ou 100 mg.

## **LAMOTRIGINA (LAB. TEUTO)**

► Caixas com 30 ou 60 comprimidos de 100 mg.



## **LAMOTRIGINA (LAB. RANBAXY)**

► Caixas com 30 ou 60 comprimidos de 25, 50 ou 100 mg.

## **LAMOTRIX (LAB. BIOLAB)**

► Caixas com 30 comprimidos de 25, 50 ou 100 mg.

## **LÉPTICO (LAB. EUROFARMA)**

► Caixas com 30 ou 60 comprimidos de 25, 50 ou 100 mg.

## **LIFALLAMOTRIGINA (LAB. INDUSTRIAL FARMACÊUTICO DE ALAGOAS)**

► Caixas com 500 comprimidos de 100 mg.

## **NEURIUM (LAB. SOLVAY PHARMA)**

► Caixas com 30 comprimidos de 50 e 100 mg.

## **NEURAL (LAB. CRISTÁLIA)**

- ▶ Caixas com 30 comprimidos de 25, 50 ou 100 mg;
- ▶ caixas com 200 comprimidos de 100 mg.

## NORTRIGIN (LAB. MEIZLER)

► Caixas com 28 comprimidos de 50 ou 100 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A lamotrigina é classificada quimicamente como feniltiazina. É bem absorvida quando ingerida VO, apresentando biodisponibilidade de aproximadamente 100%. A absorção não é alterada pela ingestão de alimentos e não apresenta metabolismo de primeira passagem. O volume de distribuição está entre 1,25 e 1,47 L/kg, e a ligação a proteínas plasmáticas é de aproximadamente 55%. Apresenta meia-vida entre 24 e 35 horas, meia-vida média de 29 horas, com farmacocinética de primeira ordem, mas esta pode ser alterada por indução enzimática e substâncias inibitórias. A lamotrigina é excretada por via renal.

A lamotrigina se mantém como uma das opções de primeira linha no tratamento de manutenção e nos episódios depressivos agudos do TB em adultos, mesmo em monoterapia.<sup>1</sup> Entretanto, não está recomendado seu uso em monoterapia nos episódios de mania aguda. Resultados de um recente estudo sugerem que os benefícios clínicos da lamotrigina na depressão bipolar aguda são principalmente sobre cognição e lentidão psicomotora.<sup>2</sup>

Outros estudos vêm sugerindo, por exemplo, que sua associação ao lítio favoreceria uma ação terapêutica profilática tanto para episódios maníacos (pela ação do lítio) quanto para depressivos. Em relação à sua ação na ciclagem rápida, seus resultados, ainda que a partir de um estudo controlado, são questionáveis, devido a problemas metodológicos. Apesar de a lamotrigina ter efeitos antidepressivos no TB, baixas taxas de virada maníaca são descritas com sua utilização.<sup>3</sup> O principal problema em seu uso é o risco de reações alérgicas dermatológicas graves, como a síndrome de Stevens-Johnson (ainda que seja um evento raro com esse fármaco, é potencialmente letal).

A fim de minimizar o risco de *rash* cutâneo, a dose de lamotrigina deve ser aumentada gradualmente. O tratamento deve ser iniciado com 25 mg/dia por 2 semanas e, então, ser aumentado para 50 mg/dia pelas próximas 2 semanas. Somente na quinta semana é atingida a dose de 100 mg/dia. A partir daí, a dose pode ser aumentada para o máximo de 100 mg por semana até ser atingida a dose média habitual de 200 a 400 mg/dia. A

lamotrigina pode ser administrada em dose única.

Em relação ao TB, na estratégia bastante comum de combinar a lamotrigina com AVP/divalproato, a dose inicial é de 25 mg a cada 2 dias ou de 12,5 mg/dia por 2 semanas; depois disso, ocorre um aumento para 25 mg/dia por 2 semanas; na quinta semana, então, 50 mg são dados a cada 2 dias, e, somente depois, na sexta semana, passa-se para 50 mg/dia. A partir daí, a dose pode ser aumentada para o máximo de 50 mg por semana até ser atingida a dose média habitual de 100 a 250 mg/dia. A titulação mais lenta da lamotrigina quando utilizada com o AVP deve-se ao fato de que este último dobra os níveis séricos da lamotrigina.<sup>3</sup>

Como todos os estabilizadores do humor, a lamotrigina deve ser gradualmente retirada, para evitar a ocorrência de convulsões. Em caso de reação cutânea grave, o medicamento deve ser suspenso imediatamente.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A lamotrigina exerce ação sobre os canais de sódio sensíveis à diferença de potencial para estabilizar as membranas neuronais. Dessa forma, fica cada vez mais evidente sua ação antiglutamatérgica e, conseqüentemente, neuroprotetora. Além da ação no glutamato, a lamotrigina também parece modular a recaptação de serotonina e bloquear a recaptação das monoaminas, incluindo a dopamina.<sup>3</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* ataxia, cefaleia, diplopia, distúrbio gastrointestinal, dor nas costas, febre, insônia, náusea, vômito, *rash* cutâneo (maculopapular), sonolência, tontura.

*Menos comuns:* angioedema, cansaço, falta de firmeza dos movimentos, disfunção sexual (redução da libido e atraso no orgasmo), irritabilidade, síndrome de Stevens-



Johnson (0,1%), especialmente se associada ao valproato,<sup>4</sup> visão turva, depressão, RS.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ crises convulsivas parciais;
- ▶ crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas;
- ▶ crises convulsivas generalizadas da síndrome de Lennox-Gastaut;
- ▶ tratamento agudo e de manutenção da depressão bipolar.<sup>1</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ tratamento de pacientes bipolares cicladores rápidos;
- ▶ tratamento de pacientes *borderline*;<sup>5</sup>
- ▶ tratamento de neuralgia do trigêmeo.<sup>6</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade à lamotrigina;
- ▶ comprometimento hepático significativo.



## INTOXICAÇÃO

Pacientes com concentrações séricas muito altas de lamotrigina (3 a 15 mg/mL) relataram sedação, ataxia, diplopia, náusea e vômito.

A superdosagem pode ser grave e tem sido associada à ingestão de 5 g ou mais de lamotrigina. Sintomas de *overdose* incluem *delirium*, edema periorbital, eritema generalizado, hepatite e IR.<sup>3</sup> No caso de superdose, o paciente deve ser hospitalizado para receber tratamento de suporte apropriado. Se indicada, a lavagem gástrica deve ser realizada.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Cabe ressaltar que o *clearance* renal da lamotrigina aumenta 50% durante a gestação e retorna aos níveis basais após o parto; portanto, se usada durante a gravidez, suas doses devem ser ajustadas (elevação da dose no período da gestação). Como a lamotrigina é um fraco inibidor da di-hidrofolato-redutase, há risco teórico de malformações fetais em humanos quando a mãe é tratada com um inibidor de folato durante a gravidez. Há estudos que indicaram um potencial risco dose-dependente.

Em um estudo que acompanhou 168 bebês expostos à lamotrigina em monoterapia e 166 em associação a outros fármacos, 1,8% do primeiro grupo apresentou malformações, e esse risco sofreu exacerbação na associação com o valproato (para 10%).<sup>7</sup> Categoria C da FDA.

A lamotrigina é encontrada no leite materno em concentrações menores do que no plasma materno, e os efeitos adversos no lactente incluem apneia, tontura e dificuldade de sucção. Além disso, o risco para desenvolvimento de *rash* cutâneo grave e letal, como a síndrome de Stevens-Johnson, exige muita cautela.

## **CRIANÇAS**

Crianças pequenas (até 5 anos) eliminam a lamotrigina mais rapidamente do que as maiores (5 a 10 anos). A criança pode ser mais propensa à indução enzimática do que os adultos. De acordo com a FDA, a segurança e a eficácia em pacientes com idade inferior a 18 anos com TB ainda não foram estabelecidas.

## IDOSOS

As informações são limitadas. Até o momento, não existem sugestões de que a resposta nesse grupo seja diferente da observada em pacientes mais jovens. Recomenda-se monitoramento hepático.



## PRECAUÇÕES

1. Segundo a FDA, exceder a dose inicial recomendada e a velocidade de seu ajuste, além da coadministração com valproato, são fatores que, de forma independente, podem aumentar a incidência de *rash* cutâneo.
2. Como com outros agentes antiepiléticos, a suspensão abrupta da lamotrigina pode causar crises de rebote. Isso pode ser evitado com suspensão gradual em 2 semanas.
3. Existe a possibilidade de interferência com o metabolismo do folato em tratamentos prolongados, pois a lamotrigina é um fraco inibidor da di-hidrofolato-redutase.
4. A administração de lamotrigina, especialmente se combinada ao AVP, pode causar o desenvolvimento de necrólise epidérmica tóxica.
5. Recomenda-se monitoramento hepático. Existe relato de insuficiência hepática aguda (icterícia, aumento das enzimas hepáticas e coagulopatia) em crianças tratadas com lamotrigina.
6. ACOs com estrogênio diminuem a concentração sérica da lamotrigina. A dose de lamotrigina deve ser ajustada em pacientes que irão iniciar ou interromper o uso de ACO; em geral, é preciso duplicar a dose.<sup>8</sup>
7. Há relatos de aumento de ideação e comportamento suicidas relacionados à lamotrigina, especialmente no início do tratamento.<sup>9</sup>
8. Há relatos de meningite asséptica em adultos e crianças que utilizaram lamotrigina. Alguns sintomas comuns são cefaleia, náusea, vômito, febre e rigidez de nuca.
9. Também foram descritos casos de discrasias sanguíneas com o uso de lamotrigina.

## REFERÊNCIAS

1. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*. 2013;15(1):1-44. PMID [23237061]
2. Mitchell P, Hadzi-Pavlovic D, Evoniuk G, Calabrese J, Bowden C. A factor analytic study in bipolar depression, and response to lamotrigine. *CNS Spectr*. 2013;18(4):214-24. PMID [23702258]
3. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. *Manual of clinical psychopharmacology*. 7th ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2010.
4. Aiken CB, Orr C. Rechallenge with lamotrigine after a rash: a prospective case series and review of the literature. *Psychiatry (Edgmont)*. 2010;7(5):27-32. PMID [20532155]
5. Lieb K, Vollm B, Rucker G, Timmer A, Stoffers JM. Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials 2. *Br J Psychiatry*. 2010;196(1):4-12. PMID [20044651]
6. Shaikh S, Yaacob HB, Abd Rahman RB. Lamotrigine for trigeminal neuralgia: efficacy and safety in comparison with carbamazepine. *J Chin Med Assoc*. 2011;74(6):243-9. PMID [21621166]
7. Tennis P, Eldridge RR. Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. *Epilepsia*. 2002;43(10):1161-7. PMID [12366730]
8. Herzog AG, Blum AS, Farina EL, Maestri XE, Newman J, Garcia E, et al. Valproate and lamotrigine level variation with menstrual cycle phase and oral contraceptive use. *Neurology*. 2009;72(10):911-4. PMID [19273825]
9. Paterno E, Bohn RL, Wahl PM, Avorn J, Patrick AR, Liu J, et al. Anticonvulsant medications and the risk of suicide, attempted suicide, or violent death. *JAMA*. 2010;303(14):1401-9. PMID [20388896]



# LEVETIRACETAM

## KEPPRA (LAB. UCB PHARMA)

- ▶ Comprimidos de 250, 500, 750 ou 1.000 mg;
- ▶ solução oral com 100 mg/mL.

Obs.: Não comercializado no Brasil.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O levetiracetam é rapidamente absorvido após administração por VO. Sua biodisponibilidade absoluta é próxima de 100%. Os picos das concentrações plasmáticas são atingidos 1,3 hora após a administração oral. O estado de equilíbrio é atingido 2 dias após um esquema de administração 2 vezes ao dia. A extensão de absorção é independente da dose e não é alterada pela alimentação. Tendo em vista que o levetiracetam quase não se liga a proteínas plasmáticas (10%), e que sua principal rota metabólica não depende do citocromo P450, além de não inibir ou induzir enzimas hepáticas, esse fármaco não causa interações medicamentosas clinicamente relevantes. A meia-vida plasmática é de 6 a 8 horas e não se altera com a dose, a via de administração ou a administração repetida. A principal via de excreção é a urinária, sendo responsável por 95% da dose. O *clearance* corporal total desse fármaco é reduzido em pacientes com IR, e as doses devem ser modificadas de acordo com a creatinina sérica. Não requer ajuste de dose na insuficiência hepática.<sup>1</sup>

O levetiracetam é um medicamento indicado como monoterapia no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos e em adolescentes, a partir dos 16 anos, com epilepsia. Tem indicação como terapia adjuvante no tratamento de crises parciais, com ou sem generalização secundária, em adultos, adolescentes, crianças e lactentes a partir de 1 mês de idade com epilepsia, no tratamento da

epilepsia mioclônica juvenil e da epilepsia idiopática generalizada em adultos e em adolescentes com mais de 12 anos.<sup>1</sup>

Relatos de caso e ensaios abertos demonstraram a eficácia do levetiracetam em uma série de transtornos psiquiátricos, como TAS, abstinência e dependência de álcool, sintomas comportamentais relacionados ao TEA, transtorno de Tourette, entre outros.<sup>1</sup> Contudo, muitas vezes tais achados não foram confirmados em ECRs.<sup>2-5</sup> Um estudo mostra potencial aumento no consumo de álcool em pacientes que usaram levetiracetam.<sup>6</sup> Há evidências preliminares da eficácia desse fármaco em monoterapia ou, principalmente, como adjuvante no tratamento das diferentes fases do TB.<sup>7</sup> Um recente ECR sobre o tratamento da depressão bipolar não demonstrou diferenças significativas do tratamento adjunto com levetiracetam comparado ao tratamento adjunto com placebo.<sup>8</sup> Mais estudos ainda são necessários para evidenciar sua utilização no tratamento do TB.

A dose inicial recomendada é de 250 a 500 mg a cada 12 horas, com incrementos semanais de 500 a 1.000 mg/dia, não ultrapassando os 3.000 mg/dia divididos em 2 doses diárias.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O mecanismo de ação pelo qual o levetiracetam exerce sua função ainda não é bem conhecido. As hipóteses sugerem que ele atue nos mecanismos de inibição dos canais de cálcio voltagem-dependentes, na facilitação da transmissão inibitória gabaérgica (o que poderia explicar seu efeito sobre o humor) e/ou na ligação a proteínas sinápticas (2 A) que modulam a liberação de neurotransmissores.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* sonolência, cefaleia, astenia, nasofaringite, tontura.



*Menos comuns:* anemia, agitação, agressividade, alopecia, anedonia, ataxia, aumento de enzimas hepáticas, diarreia, diplopia, dor abdominal, erupções cutâneas, fadiga muscular, irritabilidade, labilidade emocional, leucopenia, náusea, pancreatite aguda, parestesias, psicose, redução da libido, tosse, trombocitopenia, vertigem e vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ nas crises epilépticas parciais, com ou sem generalização secundária, em pacientes a partir de 1 mês de idade;<sup>1</sup>
- ▶ crises mioclônicas em pacientes a partir de 12 anos de idade com epilepsia mioclônica juvenil;<sup>1</sup>
- ▶ crises generalizadas tônico-clônicas primárias em pacientes com epilepsia idiopática generalizada, a partir dos 12 anos de idade.<sup>1,9</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ TB;<sup>7</sup>
- ▶ TEPT refratário;
- ▶ TP;
- ▶ transtorno dismórfico corporal;
- ▶ discinesia tardia;
- ▶ cefaleia crônica;
- ▶ DH;
- ▶ dor neuropática;
- ▶ tremor essencial;
- ▶ nevralgia do trigêmeo.



## INTOXICAÇÃO

Sintomas observados em casos de superdosagem com levetiracetam foram sonolência, agitação, agressividade, alterações no nível de consciência, depressão respiratória e coma. Alguns relatos de caso apontam apenas sintomas leves, mesmo com doses muito acima do indicado. O tratamento inicial recomendado inclui esvaziamento do estômago por lavagem gástrica ou indução de vômito. Não existe antídoto específico para o levetiracetam. O tratamento inclui medidas de suporte, e poderá ser necessária a realização de hemodiálise.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Alterações de desenvolvimento foram observadas em estudos com animais. Um estudo mostra relativa segurança no uso em gestantes, com baixos índices de malformações. Esses dados corroboram os achados de estudos anteriores sobre a baixa incidência de malformações com o uso desse fármaco.<sup>10</sup> Esses estudos, entretanto, não garantem que o uso, em especial no primeiro trimestre, seja inteiramente seguro. O nível plasmático tende a diminuir na gestação, podendo requerer aumento de dose. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

A lactação não é recomendada, devido à passagem do fármaco para o leite materno.

## **CRIANÇAS**

O levetiracetam como terapia adjuvante no tratamento da epilepsia é indicado a crianças e adolescentes. A segurança e a eficácia do levetiracetam em lactentes com epilepsia com menos de 1 ano não foram extensamente investigadas. O perfil de eventos adversos é similar nos vários grupos etários, mas alterações comportamentais foram mais comuns em crianças.

## **IDOSOS**

Em pacientes idosos, a meia-vida de eliminação aumenta; assim, pode ser necessário ajuste na dose.



## **PRECAUÇÕES**

1. A descontinuação do levetiracetam deve ser feita de forma lenta e gradual.
2. O levetiracetam poderá necessitar de ajuste de dose em pacientes com IR.
3. Relatos de comportamento e ideação suicidas foram observados em pacientes utilizando antiepilépticos em várias indicações. Dessa forma, ideação ou comportamento suicidas devem ser adequadamente monitorados durante o tratamento com levetiracetam.
4. Contraindicado em caso de hipersensibilidade ao fármaco.
5. Reações dermatológicas graves foram relatadas, inclusive síndrome de Stevens-Johnson.

## **REFERÊNCIAS**

1. Farooq MU, Bhatt A, Majid A, Gupta R, Khasnis A, Kassab MY. Levetiracetam for managing neurologic and psychiatric disorders. Am J Health Syst Pharm. 2009;66(6):541-61. PMID [19265183]
2. Stein MB, Ravindran LN, Simon NM, Liebowitz MR, Khan A, Brawman-Mintzer O, et al. Levetiracetam in generalized social anxiety disorder: a double-blind, randomized controlled trial. J Clin Psychiatry. 2010;71(5):627-31. PMID [20021997]
3. Mattes JA. Levetiracetam in patients with impulsive aggression: a double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry. 2008;69(2):310-5. PMID [18232724]
4. Richter C, Effenberger S, Bschor T, Bonnet U, Haasen C, Preuss UW, et al. Efficacy and safety of levetiracetam for the prevention and alcohol relapse in recently detoxified alcohol-dependent patients: a randomized trial. J Clin Psychopharmacol. 2012;32(4):558-62. PMID [22722516]
5. Smith-Hicks CL, Bridges DD, Paynter NP, Singer HS. A double blind randomized

placebo control trial of levetiracetam in Tourette syndrome. *Mov Disord*. 2007;22(12):1764-70. PMID: [22367657]

6. Mitchell JM, Grossman LE, Coker AR, Messing RO. The anticonvulsant levetiracetam potentiates alcohol consumption in non-treatment seeking alcohol abusers. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(2):269-72. PMID: [22367657]

7. Muralidharan A, Bhagwagar Z. Potential of levetiracetam in mood disorders: a preliminary review. *CNS Drugs*. 2006;20(12):969-79. PMID [17140277]

8. Saricicek A, Maloney K, Muralidharan A, Ruf B, Blumberg HP, Sanacora G, et al. Levetiracetam in the management of bipolar depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(6):744-50. PMID [21034692]

9. Brasil. Ministério da Saúde. Nota técnica nº 37/2012. Brasília: Ministério da Saúde; 2012 [capturado em 14 jan 2015]. Disponível em <http://u.saude.gov.br>

10. Mawhinney E, Craig J, Morrow J, Russell A, Smithson WH, Parsons L, et al. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology*. 2013;80(4):400-5. PMID [23303847]



# LEVOMEPRMAZINA



**NEOZINE**

25 mg



**NEOZINE**

100 mg



## **LEVOZINE (LAB. CRISTÁLIA)**

- ▶ Caixas com 200 comprimidos de 25 ou 100 mg;
- ▶ caixas com 1 ou 10 frascos de 20 mL (gotas) a 40 mg/mL.

## **MEPROZIN (LAB. UCI-FARMA)**

- ▶ Caixas com 200 comprimidos de 25 ou 100 mg;
- ▶ caixas com 20 comprimidos de 25 ou 100 mg;
- ▶ frasco de 20 mL (gotas) a 4 mg/mL.

## **NEOZINE (LAB. AVENTIS-PHARMA)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 25 ou 100 mg;
- ▶ caixas com 5 ampolas de solução injetável a 5 mL/25 mg.
- ▶ frascos de 20 mL (gotas) a 4 mg/mL.



## **FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR**

A levomepromazina é bem absorvida tanto por VO quanto por via parenteral. Entre as formas VO, as líquidas são mais rapidamente absorvidas do que as sólidas. A levomepromazina leva de 4 a 5 dias para atingir o estado de equilíbrio plasmático. A distribuição cerebral é mais lenta do que a plasmática; consequentemente, o efeito terapêutico pode demorar várias semanas ou até meses para ser obtido (6 semanas a 6 meses). O efeito sedativo e analgésico máximo é atingido após 20 a 40 minutos (IM). Tem alta ligação proteica (90%), sofre metabolização hepática e apresenta excreção biliar e renal.<sup>1-3</sup>

Em um estudo naturalístico, a levomepromazina sob forma de injeção IM mostrou-se eficaz para pacientes em agitação.<sup>4</sup> Em um recente estudo de acompanhamento de pacientes por 5 anos, quando comparados APPGs e APSGs, a levomepromazina esteve mais associada a aumento do risco de mortalidade, especialmente mortalidade cardiovascular.<sup>5</sup>

A levomepromazina tem sido utilizada no tratamento dos sintomas psicóticos de diversos transtornos, como esquizofrenia, psicoses breves, mania aguda grave, transtorno esquizoafetivo, transtorno delirante, depressão grave com sintomas psicóticos e na agitação em pacientes com retardo mental.

A dose deve ser ajustada individualmente para cada paciente. Na crise, utiliza-se de 400 a 600 mg/dia. Entretanto, doses elevadas, como 800 a 1.000 mg, podem ser bem toleradas. Em crianças e em idosos, deve-se iniciar com doses mínimas, devido ao metabolismo mais lento nessas faixas etárias. Para idosos, usar 1/2 a 1/3 das doses para adultos hígidos (100 a 200 mg/dia), devido ao risco significativo de hipotensão.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A levomepromazina é um derivado alifático do grupo das fenotiazinas. Bloqueia os receptores dopaminérgicos que se localizam principalmente nos sistemas mesolímbico e mesofrontal. Os ECEs devem-se à ação no sistema nigroestriatal, e alguns efeitos endócrinos, à ação no trato hipotalâmico-hipofisário. Age também em outros receptores, como os muscarínicos, histaminérgicos, noradrenérgicos, serotoninérgicos. Apresenta intensa ação sedativa e hipotensora, moderado efeito anticolinérgico e fraca ação extrapiramidal e antiemética.<sup>6</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* aumento do apetite, boca seca, constipação, fotossensibilidade cutânea, hipotensão postural, salivação, sedação, taquicardia, tontura.<sup>7</sup>

*Menos comuns:* abstinência, acatisia, agitação, agranulocitose, alteração na condução cardíaca, alteração no ECG, alteração da função hepática, amenorreia, anemia aplásica, anemia hemolítica, anorexia, anorgasmia, ataxia, convulsão, coriza, crises oculogíricas, *delirium*, depressão, dermatite esfoliativa, descoloração da pele, depósitos granulares na córnea, desregulação da temperatura, diminuição da libido, discinesia tardia, distonia, ER, eosinofilia, excitação, febre, galactorreia, ganho de peso, ginecomastia, glaucoma (precipitação do), hiperglicemia, hiperprolactinemia, hiporreflexia, icterícia, íleo paralítico, impotência, inquietude, insônia, insuficiência cardíaca, leucocitose, leucopenia, parkinsonismo, pesadelos, petéquias, priapismo, prolongamento do intervalo QTc, *rash* cutâneo, redução do limiar convulsivo, retinopatia pigmentar, rigidez muscular, ECEs, SNM, sonhos bizarros, sono agitado, torcicolo, tremores finos, trombocitopenia, urticária, visão borrada.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ esquizofrenia (episódios agudos e tratamento de manutenção);<sup>2</sup>
- ▶ mania aguda com sintomas psicóticos, como adjuvante aos estabilizadores do humor;
- ▶ depressão psicótica, associada a antidepressivos;
- ▶ transtorno esquizoafetivo;
- ▶ transtorno delirante;
- ▶ psicoses breves.

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ transtornos neurocognitivos;
- ▶ psicose induzida por substâncias;
- ▶ agitação psicomotora na esquizofrenia, associada ao haloperidol;
- ▶ sintomas ansiosos.

Uso não psiquiátrico:

- ▶ em anestesia geral (potencializa os efeitos anestésicos) e no aumento da sedação e da analgesia;
- ▶ alívio da dor pós-IAM.



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Gravidez e amamentação;
- ▶ hipersensibilidade ao fármaco;
- ▶ antecedentes de discrasias sanguíneas;
- ▶ estados comatosos ou depressão acentuada do SNC;
- ▶ epilepsia;
- ▶ doenças hepáticas;

- ▶ DCV grave.



## INTOXICAÇÃO

Podem ocorrer depressão do SNC (sonolência e até coma), hipotensão, ECEs, agitação, inquietude, convulsões, febre, boca seca, íleo paralítico e arritmias cardíacas.

O tratamento é basicamente de suporte e sintomático.

Medidas a serem adotadas:

- ▶ lavagem gástrica (no período inicial);
- ▶ não provocar vômitos (risco de aspiração);
- ▶ manter vias aéreas permeáveis;
- ▶ em caso de ECEs graves, administrar antiparkinsonianos (com precaução).



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Seu uso deve ser evitado durante o primeiro trimestre da gravidez. Avaliar os riscos do medicamento para o feto *versus* o perigo de uma mãe ativamente psicótica, uma vez que a contraindicação não é absoluta.<sup>8</sup> Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Como a levomepromazina é secretada no leite materno, e os efeitos sobre o desenvolvimento da criança são desconhecidos, é recomendado suspender a amamentação.<sup>9</sup>



## **CRIANÇAS**

Em função da sedação e das possíveis alterações cognitivas causadas pelos efeitos anticolinérgicos, a levomepromazina não costuma ser usada em crianças.

## **IDOSOS**

Utilizada com frequência no tratamento da agitação e da agressividade nesse grupo de pacientes, mas em doses muito baixas (5 mg) e ajustadas para cada indivíduo. Deve ser usada com cautela, em doses menores, devido à hipotensão postural e à ocorrência de efeitos anticolinérgicos.



## **LABORATÓRIO**

- ▶ Pode ocasionar resultados falso-positivos para testes de gravidez;
- ▶ interfere nos exames de dosagem da bilirrubina urinária (falso-positivo) e na secreção de ACTH (diminuição);
- ▶ no ECG, pode aumentar o intervalo QT, deprimir o segmento ST e promover alterações na condução AV.



## **PRECAUÇÕES**

1. Sugere-se a realização de hemograma completo, provas de função hepática e ECG em homens acima de 30 e em mulheres acima de 40 anos.
2. Em pacientes com epilepsia, há maior risco de agravamento das crises convulsivas.
3. Pacientes com câncer de mama devem evitar as fenotiazinas, uma vez que 1/3 desses tumores é prolactino-dependente, e o uso desses agentes pode promover aumento nos níveis de prolactina.
4. Atentar para o risco de hipotensão postural, principalmente em idosos.
5. Evitar o uso concomitante de depressores do SNC, como o álcool.
6. Pacientes que dirigem ou operam máquinas devem ser orientados quanto aos efeitos sedativos e à diminuição de reflexos; administrar o medicamento

preferencialmente à noite.

7. Caso seja realizada ECT, é aconselhável retirar o fármaco anteriormente; entretanto, em pacientes muito agitados, ele pode ser mantido.
8. É preciso ter cautela quanto à exposição ao sol, devido ao risco de fotossensibilidade.
9. Ingerir o medicamento após as refeições, para evitar picos séricos elevados (hipotensão).

## REFERÊNCIAS

1. Sivaraman P, Rattehalli RD, Jayaram MB. Levomepromazine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2010(10):CD007779. PMID [20927765]
2. Kornhuber J, Weigmann H, Röhrich J, Wiltfang J, Bleich S, Meineke I, et al. Region specific distribution of levomepromazine in the human brain. J Neural Transm. 2006;113(3):387-97. PMID [15997416]
3. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. Manual of clinical psychopharmacology. 3rd ed. Washington: American Psychiatric Press; 1997.
4. Suzuki H, Gen K, Takahashi Y. A naturalistic comparison study of the efficacy and safety of intramuscular olanzapine, intramuscular haloperidol, and intramuscular levomepromazine in acute agitated patients with schizophrenia. Hum Psychopharmacol. 2014;29(1):83-8. PMID [24424709]
5. Kiviniemi M, Suvisaari J, Koivumaa-Honkanen H, Hakkinen U, Isohanni M, Hakko H. Antipsychotics and mortality in first-onset schizophrenia: prospective Finnish register study with 5-year follow-up. Schizophr Res 2013;150(1):274-80. PMID [23953217]
6. Stahl SM. Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
7. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry 2004;161(2 Suppl):1-56. PMID [15000267]
8. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. Schizophr Bull. 2010;36(3):518-44. PMID [18787227]
9. Llewellyn A, Stowe ZN. Psychotropic medications in lactation. J Clin Psychiatry. 1998;59 Suppl 2:41-52. PMID [9559759]



# LEVOMILNACIPRANO

## FETZIMA (LAB. FOREST)

► Cápsulas de liberação prolongada de 20, 40, 80 ou 120 mg.

Obs.: O levomilnaciprano não é comercializado no Brasil atualmente.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O levomilnaciprano é um enantiômero ativo do milnaciprano. É um inibidor duplo da recaptação de serotonina e noradrenalina com algumas propriedades distintas dos demais. O uso do enantiômero permite um perfil mais seletivo, com menos efeitos adversos e menor potencial de interação com outras drogas.<sup>1</sup>

A ingestão de alimentos não interfere na absorção. O pico plasmático é atingido em cerca de 6 a 8 horas. A biodisponibilidade é de 92%.<sup>1</sup> A droga é oxidada pelo citocromo P450, podendo resultar em interações farmacocinéticas com inibidores do citocromo. Nesse caso, é recomendado ajuste de dose. A meia-vida de eliminação é de 12 horas. A excreção é renal, e cerca de 58% da dose ingerida é excretada inalterada na urina.<sup>2</sup>

O levomilnaciprano foi aprovado pela FDA em julho de 2013 para o tratamento do TDM. A eficácia e a tolerabilidade da droga foram estabelecidas em 3 ensaios clínicos duplos-cegos, randomizados, nos quais o levomilnaciprano mostrou redução significativa dos sintomas depressivos na MADRS quando comparado ao placebo no tratamento da fase aguda do TDM.<sup>3,4</sup> Ainda não foram realizados estudos comparando o fármaco a outros antidepressivos. Um estudo de seguimento de 24 semanas que comparou as taxas de recaída entre o grupo tratado com levomilnaciprano e aquele tratado com placebo não mostrou diferenças significativas entre eles. Possivelmente, o

resultado foi influenciado pela baixa taxa de recaída no grupo que recebeu placebo.<sup>5</sup>

A dose de levomilnaciprano recomendada para o tratamento do TDM varia entre 40 e 120 mg, 1 vez ao dia. Deve-se iniciar com 20 mg por 2 dias e depois aumentar para 40 mg. Caso seja necessário, aumentar 40 mg em intervalos de 2 dias ou mais. A interrupção do medicamento deve ser feita de forma gradual, para evitar sintomas de retirada.<sup>6</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O levomilnaciprano é um potente inibidor duplo da recaptação de serotonina e noradrenalina, mas com potência 2 vezes maior de inibição da recaptação de noradrenalina. Tem uma afinidade pelos receptores de noradrenalina 17 e 27 vezes maior do que a venlafaxina e a duloxetina, respectivamente. Não tem afinidade por receptores muscarínicos, histamínicos e  $\alpha 1$ -adrenérgicos. Não afeta o funcionamento da MAO. A seletividade permite um perfil de efeitos adversos mais toleráveis.<sup>1</sup> Os únicos efeitos adversos que parecem ser dose-dependentes são retenção urinária e DE.<sup>6</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* cefaleia, náusea, hiperidrose, constipação, taquicardia, vômito e palpitação.

*Menos comuns:* hipertensão, disfunção sexual, diarreia, tontura, xerostomia, retenção urinária, hipotensão ortostática, diminuição do apetite, dor nos testículos, ansiedade, sangramento anormal, hiponatremia, ideação suicida, glaucoma, mania, hipomania.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ fase aguda do TDM.<sup>3,4,6</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ fibromialgia.<sup>6</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade ao fármaco;
- ▶ uso concomitante de IMAO;
- ▶ glaucoma de ângulo estreito.<sup>6</sup>



## INTOXICAÇÃO

Até o momento, não existem relatos de intoxicação pelo fármaco. Os estudos foram realizados com doses de até 300 mg/dia.<sup>1</sup> Não existem medidas ou antídotos específicos. O paciente deve ser assistido com medidas de suporte. O alto volume de distribuição sugere que a hemodiálise não é útil em caso de intoxicação por levomilnaciprano.<sup>6</sup>



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Não existem estudos bem controlados com gestantes, e a experiência clínica é escassa. Não há evidências de teratogênese em estudo com animais.<sup>6</sup> Categoria C da FDA.



## **LACTAÇÃO**

O levomilnaciprano é excretado no leite.<sup>6</sup>

## **CRIANÇAS**

O levomilnaciprano não é aprovado para uso em crianças.<sup>6</sup>

## **IDOSOS**

Não é necessário ajuste de dose nessa população.<sup>6</sup>



## **LABORATÓRIO**

Em um estudo aberto de segurança e tolerabilidade da droga, os parâmetros laboratoriais não apresentaram alterações significativas.<sup>2</sup>



## **PRECAUÇÕES**

1. Pode provocar aumento da PA e da frequência cardíaca. É recomendável monitorá-las antes do início e durante o tratamento. Controlar hipertensão arterial preexistente ao tratamento com levomilnaciprano.<sup>1,6</sup>
2. O uso concomitante com outros agentes serotoninérgicos aumenta o risco de síndrome serotoninérgica.<sup>6</sup>
3. Como ocorre com todos os antidepressivos, deve-se observar atentamente o RS, principalmente em crianças, adolescentes e adultos jovens, sobretudo no início do tratamento e a cada aumento de dose.<sup>6</sup>
4. O levomilnaciprano pode aumentar o risco de sangramentos anormais. Utilizar com cuidado quando associado a AINEs, aspirina, varfarina ou outras substâncias que alterem a coagulação.<sup>6</sup>
5. Como pode aumentar o risco de convulsões, ter cautela ao utilizar em pacientes epiléticos.<sup>6</sup>

## **REFERÊNCIAS**

1. Saraceni MM, Venci JV, Gandhi MA. Levomilnacipran (Fetzima): a new serotonin-

- norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of major depressive disorder. *J Pharm Practice*. 2013;27(4):389-95. PMID [24381243]
2. Mago R, Forero G, Greenberg WM, Gommoll C, Chen C. Safety and tolerability of levomilnacipran ER in major depressive disorder: results from an open-label, 48-week extension study. *Clin Drug Investig*. 2013;33(10):761-71. PMID [23999912]
  3. Montgomery SA, Mansuy L, Ruth A, Bose A, Li H, Li D. Efficacy and safety of levomilnacipran sustained release in moderate to severe major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(4):363-9. PMID [23656841]
  4. Citrome L. Levomilnacipran for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant – what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract*. 2013;67(11):1089–104. PMID [24016209].
  5. Shiovitz T, Greenberg WM, Chen C, Forero G, Gommoll CP. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of levomilnacipran ER 40-120mg/day for prevention of relapse in patients with major depressive disorder. *Innov Clin Neurosci*. 2014;11(1-2):10-22. PMID [24653937]
  6. Highlights of Prescribing Information [Internet]. Fetzima (levomilnacipran). c2014 [capturado em 14 jan 2015]. Disponível em: <http://www.frx.com>.



# LISDEXANFETAMINA

## VENVANSE (LAB. SHIRE)

► Caixas com 28 cápsulas de 30, 50 ou 70 mg.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A lisdexanfetamina (L-lisina-D-anfetamina), ou dimesilato de lisdexanfetamina, é um pró-fármaco terapeuticamente inativo e pertencente às classes das fenetilaminas e anfetaminas. Foi desenvolvida com o objetivo de ser um estimulante de ação prolongada com menor potencial de abuso. Após a ingestão, a parte farmacologicamente ativa da molécula, a D-anfetamina, é liberada de forma gradual por meio de hidrólise.<sup>1</sup> É rapidamente absorvida por VO e apresenta seu pico de ação em torno de 3,5 horas. A lisdexanfetamina é convertida em dextroanfetamina (D-anfetamina) e L-lisina após a primeira passagem intestinal e o metabolismo hepático. Seu efeito terapêutico tem duração média de 12 horas, com alguns casos persistindo por 14 horas.<sup>2</sup>

A lisdexanfetamina está aprovada para o tratamento de TDAH em crianças, adolescentes e adultos. Um estudo que verificou a possível existência de artefatos em uma metanálise de estudos com lisdexanfetamina mostrou que esse tratamento para crianças apresentou um TE maior do que outros estimulantes, o que não foi demonstrado para adultos.<sup>3</sup>

Um ECR verificou que a lisdexanfetamina foi eficaz no tratamento do transtorno de compulsão alimentar em doses de 50 e 70 mg ao dia.<sup>4</sup> Foi aprovada recentemente pela FDA para essa finalidade.<sup>5</sup>

Em um estudo com adultos com abuso de anfetaminas, 50 a 100 mg VO de

lisdexanfetamina demonstraram menor chance de abuso do que 40 mg de D-anfetamina. O mecanismo farmacocinético, por meio de hidrólise com taxa constante de liberação da molécula ativa, faz o potencial para abuso ser menor do que a administração direta da molécula ativa.<sup>6</sup> A necessidade de ser ingerida por VO, passando pelo TGI, faz o efeito ser mais prolongado e impede que a ação estimulante, típica das anfetaminas, seja conseguida por outras vias, como a IV. A administração IV de lisdexanfetamina gerou efeitos similares ao placebo, sendo, assim, completamente ineficaz para abuso.<sup>7</sup>

A dose recomendada pelo fabricante é de 30 mg/dia administrados pela manhã, podendo-se chegar à dose máxima diária de 70 mg. Devido ao perfil farmacocinético desenvolvido, é administrada apenas 1 vez ao dia, preferencialmente pela manhã, para se obter o benefício do medicamento durante o dia e evitar possível ocorrência de insônia à noite, caso seja usado à tarde. As cápsulas podem ser ingeridas inteiras, com alimentos ou não, ou podem ser abertas, e o conteúdo pode ser dissolvido em água para facilitar a ingestão em determinadas situações. Nesse caso, a solução deve ser consumida de imediato e não deve ser armazenada.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A lisdexanfetamina é o pró-fármaco da dextroanfetamina. Assim, seu efeito terapêutico ocorre pela ação da dextroanfetamina, uma amina simpaticomimética com atividade estimulante. Seu mecanismo de ação ocorre pelo bloqueio da recaptação de noradrenalina e dopamina no neurônio pré-sináptico, aumentando a liberação dessas monoaminas na fenda sináptica. A molécula de lisdexanfetamina não se liga aos receptores responsáveis por esse mecanismo.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* diminuição do apetite, insônia, boca seca, cefaleia e irritabilidade.

*Menos comuns:* agitação, agressividade, alopecia, alucinações, angioedema, ansiedade, aumento da frequência cardíaca, aumento da PA, convulsões, delírios, depressão, diminuição da libido, diminuição de peso, diplopia, discinesia, disforia, DE, dor abdominal, euforia, exacerbação de sintomas psicóticos, IAM, midríase, morte súbita, palpitação, reação anafilática, supressão do crescimento, tiques, tontura, tremores, urticária, visão borrada.<sup>8</sup>



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ TDAH em crianças, adolescentes e adultos;<sup>1,2</sup>
- ▶ transtorno de compulsão alimentar.<sup>4,5</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ associado a antidepressivos no tratamento do TDM;<sup>9,10</sup>
- ▶ sintomas negativos da esquizofrenia.<sup>11</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade a anfetaminas ou a outro componente da fórmula;
- ▶ doença cardiocirculatória avançada;
- ▶ DCV sintomática;
- ▶ hipertensão arterial de moderada a grave;
- ▶ hipertireoidismo;
- ▶ glaucoma;
- ▶ estados de agitação;
- ▶ história de abuso de substâncias;
- ▶ administração concomitante com IMAO ou até 14 dias após a cessação do uso.



## INTOXICAÇÃO

Os efeitos podem variar de um indivíduo para outro, e sintomas de toxicidade podem ocorrer de forma idiossincrásica com baixas doses. Os sintomas que evidenciam superdosagem incluem: inquietude, tremores, hiper-reflexia, taquipneia, confusão, alucinações, estado de pânico, hipertermia e rabdomiólise. Também podem ocorrer, posteriormente, fadiga e depressão. Os efeitos cardíacos são arritmias, hipertensão ou hipotensão arterial e colapso circulatório. Sintomas gastrintestinais envolvem náusea, vômito, diarreia e cólicas abdominais. Uma intoxicação fatal geralmente é precedida de convulsões e coma.

O manejo é sintomático e pode incluir lavagem gástrica, administração de carvão ativado e de agente catártico e sedação. Não há dados para recomendar hemodiálise. A acidificação da urina aumenta a excreção urinária do fármaco, mas acredita-se que possa aumentar o risco de IR se houver presença de mioglobínúria. Administra-se fentolamina em caso de hipertensão arterial complicando a intoxicação. A clorpromazina pode antagonizar os efeitos centrais do estimulante. Considerar o mecanismo de liberação prolongada do medicamento no caso de intoxicação.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS



## **GRAVIDEZ**

O uso durante a gravidez não é indicado. Filhos de mães dependentes de anfetaminas apresentam risco aumentado de parto prematuro e baixo peso ao nascer. Além disso, esses recém-nascidos podem exibir sintomas de retirada, com disforia, agitação e lassitude. Há um relato de deformidade óssea congênita grave, fistula traqueoesofágica e atresia anal em recém-nascido de uma mulher que recebeu sulfato de dextroanfetamina com lovastatina durante o primeiro trimestre da gestação. As anfetaminas somente devem usadas durante a gravidez se os benefícios justificarem o potencial risco para o feto. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Mães sob uso do medicamento não devem amamentar, pois há passagem para o leite materno.

## **CRIANÇAS**

O medicamento foi estudado e pode ser utilizado em crianças maiores de 6 anos. Não há estudos com crianças menores de 6 anos. Por esse motivo, a segurança e a eficácia da lisdexanfetamina não estão estabelecidas na população pré-escolar.

## IDOSOS

Os dados farmacocinéticos e de segurança sobre a lisdexanfetamina em idosos são limitados. Um estudo avaliou adultos saudáveis ( $n = 47$ ), estratificados por idade e gênero (55 a 64, 65 a 74 e  $\geq 75$  anos), que receberam doses únicas de lisdexanfetamina 50 mg ou placebo. Constatou-se que a eliminação renal de D-anfetamina diminuiu com a idade e não foi relacionada à função renal do indivíduo, conforme medição feita por meio da depuração da creatinina. Não foram verificadas tendências de alteração na frequência cardíaca ou na PA de acordo com a idade. Concluiu-se que o perfil de segurança era consistente com estudos anteriores em adultos jovens.<sup>12</sup>



## LABORATÓRIO

- ▶ Anfetaminas podem causar aumento significativo dos níveis de corticosteroides séricos. Esse aumento é maior durante a noite.
- ▶ Anfetaminas podem interferir nas determinações de níveis de esteroides urinários.



## PRECAUÇÕES

1. Monitorar PA e pulso durante o tratamento.
2. Como pode diminuir o limiar convulsivo, utilizar com cautela em pacientes com história de convulsões.
3. Monitorar exacerbação ou ocorrência de tiques.
4. Monitorar altura e peso, uma vez que há relatos de possível supressão do crescimento durante tratamento prolongado com anfetaminas.
5. Apesar do peculiar mecanismo farmacocinético voltado à diminuição do potencial de abuso, monitorar o uso em pacientes com história previa de abuso de anfetaminas.

## REFERÊNCIAS

1. Biederman J, Krishnan S, Zhang Y, McGough JJ, Findling RL. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. *Clin Ther*. 2007;29(3):450-63. PMID [17577466]
2. Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, Zuddas A, Dittmann RW, Otero IH, et al. Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate throughout the day in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a randomized, controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014;23(2):61-8. PMID [23708466]
3. Faraone SV. Understanding the effect size of lisdexamfetamine dimesylate for treating ADHD in children and adults. *J Atten Disord*. 2012;16(2):128-37. PMID [20837983]
4. McElroy SL, Hudson JI, Mitchell JE, Wilfley D, Ferreira-Cornwell MC, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine for treatment of adults with moderate to severe binge-eating disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2015. PMID [25587645]
5. Food and Drug Administration. FDA expands uses of Vyvanse to treat binge-eating disorder [Internet]. 2015 [capturado em 10 fev 2015]. Disponível em: <http://www.fda.gov>
6. Soutullo C, Banaschewski T, Lecendreux M, Johnson M, Zuddas A, Anderson C, et al. A post hoc comparison of the effects of lisdexamfetamine dimesylate and osmotic-release oral system methylphenidate on symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *CNS Drugs*. 2013;27(9):743-51. PMID [23801529]
7. Jasinski DR, Krishnan S. Human pharmacology of intravenous lisdexamfetamine dimesylate: abuse liability in adult stimulant abusers. *J Psychopharmacol*. 2009;23(4):410-8. PMID[18635707]
8. Cortese S, Holtmann M, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, et al. European ADHD Guidelines Group. Practitioner review: current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54(3):227-46. PMID [23294014]
9. Madhoo M, Keefe RS, Roth RM, Sambunaris A, Wu J, Trivedi MH, et al. Lisdexamfetamine dimesylate augmentation in adults with persistent executive dysfunction after partial or full remission of major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(6):1388-98. PMID [24309905]
10. Trivedi MH, Cutler AJ, Richards C, Lasser R, Geibel BB, Gao J, et al. A

randomized controlled trial of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate as augmentation therapy in adults with residual symptoms of major depressive disorder after treatment with escitalopram. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(8):802-9. PMID[24021497]

11. Lasser RA, Dirks B, Nasrallah H, Kirsch C, Gao J, Pucci ML, et al. Adjunctive lisdexamfetamine dimesylate therapy in adult outpatients with predominant negative symptoms of schizophrenia: open-label and randomized-withdrawal phases. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(11):2140-9. PMID [23756608]

12. Ermer J, Haffey MB, Richards C, Lasseter K, Adeyi B, Corcoran M, et al. Double-blind, placebo-controlled, two-period, crossover trial to examine the pharmacokinetics of lisdexamfetamine dimesylate in healthy older adults. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:219-29. PMID[ 23431065]



# LÍTIO



**CARBOLIM**

300 mg



**CARBOLITIUM**

300 mg



**CARBOLITIUM CR**

450 mg

## **CARBOLIM (LAB. ACTAVIS)**

- ▶ Caixas com 10, 200 ou 500 comprimidos de 300 mg.



## **CARBOLITIUM (LAB. EUROFARMA)**

► Caixas com 25 ou 50 comprimidos de 300 mg.

## **CARBOLITIUM CR (LAB. EUROFARMA)**

- ▶ Caixas com 10 ou 30 comprimidos de 450 mg de ação prolongada.

## **CARBONATO DE LÍTIO (LAB. ACTAVIS)**

► Caixas com 50, 200 ou 500 comprimidos de 300 mg.

## CARBONATO DE LÍTIO (LAB. HIPOLABOR)

► Caixas com 25, 50 ou 60 comprimidos de 300 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O lítio é rápida e completamente absorvido por VO (biodisponibilidade entre 80 e 100%), atingindo picos séricos entre 1 e 2 horas nas preparações habituais e entre 4 e 5 horas naquelas de liberação lenta e controlada. Não apresenta propriedades de ligação a proteínas plasmáticas e nem metabólitos. É excretado quase totalmente pelos rins, embora pequenas quantidades sejam expelidas pelas fezes e pelo suor. A meia-vida de eliminação é de 18 a 24 horas. Em idosos, sua meia-vida pode ser prolongada pela diminuição da filtração glomerular. O tempo de uso pode aumentar a meia-vida: de 1,3 dia, naqueles iniciando tratamento, até 2,4 dias, nos que estão em tratamento há mais de 1 ano. A obesidade pode diminuir a meia-vida, aumentando o *clearance* em até 50%. O lítio distribui-se amplamente por todos os tecidos, mas em uma extensão variável. A entrada e a saída do lítio no SNC são lentas; talvez esse seja o motivo pelo qual algumas superdoses agudas sejam relativamente bem toleradas, e as intoxicações crônicas persistam mesmo após a diminuição substancial dos níveis séricos.<sup>1,2</sup>

O lítio tem indicação em todas as fases do tratamento do TB, dos episódios de mania aguda e depressivos agudos, além de apresentar eficácia profilática comprovada na fase de manutenção.<sup>2,3</sup> Também é eficaz na redução do RS, como potencializador da ação de antidepressivos, e está associado a diminuição de mortalidade por todas as causas em pacientes com transtornos do humor.<sup>4-7</sup>

Antes de iniciar o tratamento com lítio, é necessário um exame clínico, com especial atenção a doenças de tireoide, coração, rins e uso de outros medicamentos. É importante, ainda, uma avaliação laboratorial incluindo hemograma, TSH, creatinina, eletrólitos (cálcio, fósforo, sódio e potássio), ECG (em pessoas com mais de 40 anos ou com possibilidade de apresentar cardiopatias) e teste de gravidez ( $\beta$ -hCG) em todas as mulheres em idade fértil. Os exames considerados indispensáveis antes do início do tratamento com lítio são os de função renal e de tireoide.

Durante o período de uso do lítio, recomendam-se alguns controles laboratoriais, como da litemia, da função renal e da tireoide. O intervalo recomendado entre as dosagens

dos níveis séricos de lítio varia, segundo a literatura, de 6 a 12 semanas até 6 meses em pacientes estáveis. O TSH deve ser dosado a cada 6 meses nos primeiros 3 anos e, depois, 1 vez ao ano. A creatinina deve ser dosada a cada 6 meses a 1 ano. Os demais exames sugeridos anteriormente devem ser repetidos ao menos 1 vez ao ano. Ter cautela especial em pacientes que apresentem febre alta ou doenças que podem provocar desidratação, situações nas quais a litemia pode estar muito alterada.

Para a maioria dos adultos sadios, é possível iniciar com 300 mg no primeiro dia, passando para 600 mg no segundo dia, 900 mg no terceiro dia e aumentar conforme as concentrações séricas. A variação habitual das doses é de 900 a 2.100 mg. As concentrações séricas devem ser verificadas no mínimo 5 dias após a obtenção de uma dose mínima pretendida. O lítio pode ser tomado em dose única diária, preferencialmente à noite, após o jantar.

Após iniciado, é essencial o controle laboratorial do lítio (litemias), devido aos riscos associados à sua estreita janela terapêutica. Inicialmente, as litemias devem ser mais frequentes, até o ajuste da dose. Deve-se aguardar no mínimo 5 dias entre uma dosagem e outra quando houver modificação da dose. O sangue deve ser coletado 12 horas (+ 2 horas) após a última tomada (ou o mais próximo disso), e não é necessário jejum se a litemia for o único exame solicitado. No TB, níveis séricos considerados adequados para a fase aguda de mania estão entre 0,8 e 1,2 mEq/L, e para a fase de manutenção, entre 0,6 e 1,0 mEq/L. Esse último nível também é o pretendido quando o lítio é usado como potencializador de um regime terapêutico antidepressivo já em uso. Níveis séricos entre 0,8 e 1 mEq/L são mais eficazes na profilaxia de novos episódios de humor na fase de manutenção, embora com maior incidência de efeitos adversos. Deve-se ter em mente que a dose mínima efetiva para evitar recaída é variável entre os indivíduos, e, em muitos casos, na profilaxia, a dose sérica do lítio pode ser mantida com vantagens entre 0,6 e 0,8 mEq/L, em vez da dose recomendada de 0,8 a 1,1 mEq/L.

Quando houver necessidade de retirada do lítio, é essencial que ela ocorra de forma gradual. Sugere-se a retirada de não mais que 25% da dose em uso por mês ou, de forma menos conservadora, em 15 a 30 dias, uma vez que alguns estudos indicam que a descontinuação abrupta (de 1 a 14 dias) pode aumentar o risco de recaídas.<sup>8</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Há inúmeras hipóteses bioquímicas sobre a ação do lítio no SNC, embora nenhuma delas tenha sido efetivamente comprovada como a responsável por seus efeitos clínicos. Provavelmente, o lítio apresenta diversas ações neuronais em muitos níveis da chamada cascata de eventos que ocorrem na transmissão de sinais. Sabe-se que o lítio interfere no metabolismo do segundo mensageiro IP3, responsável pela liberação do cálcio de seus depósitos intracelulares. Possivelmente, ele inibe enzimas que permitem sua reciclagem. Com a inibição de enzimas na via de formação do IP3 (p. ex., inositol-monofosfatase), há aumento na formação da rota complementar do DAG, que atua em um dos sítios da PKC. A PKC, então, irá fosforilar várias proteínas responsáveis por diversas funções. Parece que, com o uso crônico do lítio, ocorreria uma *down regulation* da PKC, ocasionando alterações na transcrição gênica. Isso explicaria a ação profilática do uso continuado do lítio no TB.

Há outras hipóteses, ainda, para as ações como estabilizador do humor, a saber:

- ▶ atuaria como íon de substituição (por sua similaridade com outros elementos, como sódio, potássio, cálcio e magnésio), alterando os níveis de neurotransmissores (aumentaria os níveis de serotonina e diminuiria os de noradrenalina). Alteraria, ainda, os níveis de dopamina, GABA e ACh;
- ▶ inibiria as enzimas adenilciclase e inositol-1-fosfatase, promovendo, por conseguinte, redução da neurotransmissão noradrenérgica.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* acne, aumento do apetite, boca seca, diminuição da memória, edema, fezes amolecidas, ganho de peso, gosto metálico, náusea, polidipsia, poliúria, tremores finos.

*Menos comuns:* alopecia, alteração do ECG, arritmia, anorexia, ataxia, aumento da pressão intracraniana, bócio, cáries, cefaleia, comprometimento cognitivo leve, convulsão, DI, diarreia, disfunção sexual, distonia, erupções acneiformes, erupções maculopapulares, fadiga, fraqueza muscular, glomerulopatia, hepatotoxicidade, hiperbilirrubinemia, hipercalcemia, hiperparatireoidismo, hipotensão, hipotireoidismo, inversão da onda T, leucocitose, nefrite intersticial, poliartrite, psoríase (exacerbação), queda de cabelo, *rash* cutâneo, tontura, visão borrada, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ episódio de mania aguda;<sup>1-3</sup>
- ▶ episódio de TDM no TB (associado ou não a antidepressivos);<sup>1-3</sup>
- ▶ profilaxia de episódios depressivos e maníacos no TB;<sup>5</sup>
- ▶ profilaxia de episódios depressivos unipolares;
- ▶ profilaxia de episódios maníacos, hipomaníacos e depressivos no TB tipos I e II;
- ▶ na redução do RS;<sup>4</sup>
- ▶ como potencializador de antidepressivos em episódios depressivos unipolares;<sup>5,6</sup>
- ▶ diminuição de mortalidade por todas as causas (mortalidade geral) em pacientes com transtornos do humor;<sup>7</sup>
- ▶ transtorno ciclotímico;
- ▶ transtorno esquizoafetivo (associado a AP).



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTAS**

- ▶ IR grave;
- ▶ bradicardia sinusal;
- ▶ arritmias ventriculares graves;
- ▶ ICC.



## RELATIVAS

- ▶ Hipotireoidismo (se sob controle, pode-se usar o lítio);
- ▶ gravidez.



## INTOXICAÇÃO

Os sintomas iniciais da intoxicação por lítio incluem náuseas e vômitos frequentes, dor abdominal, boca seca, ataxia, diarreia profusa, tremor grosseiro, letargia ou excitação, disartria, vertigem, alteração do nível de consciência, arritmias cardíacas, fasciculações musculares, hiper-reflexia, *delirium*, nistagmo, convulsões, oligúria e anúria. O quadro pode evoluir para coma e óbito. As manifestações mais precoces são disartria, ataxia e tremor grosseiro. Os fatores de risco incluem dose superior à recomendada, comprometimento renal, dieta pobre em sódio, interações medicamentosas (p. ex., diuréticos tiazídicos) e desidratação. Idosos são mais vulneráveis ao aumento das concentrações séricas de lítio.

O paciente e seus familiares devem ser instruídos sobre os sinais de intoxicação. Caso ocorra ingestão excessiva, contatar imediatamente um médico ou buscar um serviço de emergência. O lítio deve ser suspenso, e o paciente deve ingerir líquidos em abundância, se possível. Realizar avaliação clínica e laboratorial completas (anamnese, exame físico, litemia, eletrólitos, ECG, etc.). Controlar os sinais vitais, hidratar e, se necessário, adotar medidas de suporte cardíaco e respiratório.

Se o lítio permanecer acima de 4 mEq/L em 6 horas após a ingestão, e os sinais de intoxicação persistirem, realizar hemodiálise, o que deve ser repetido a cada 6 a 10 horas, até que o lítio não esteja mais em níveis tóxicos ou até que os sinais de intoxicação desapareçam.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## GRAVIDEZ

O lítio, embora esteja associado a malformações congênitas, ainda é o estabilizador do humor mais seguro para uso durante a gestação considerando uma relação risco-benefício. Um estudo desenvolvido por Schou, de 1969 a 1979, com 225 bebês que haviam sido expostos ao lítio durante a gestação, associou essa situação a malformações cardiovasculares. No entanto, 2 estudos de coorte recentes demonstraram que tal associação não seria clinicamente significativa. Esses estudos evidenciaram que a exposição ao lítio no primeiro trimestre de gestação aumenta, na realidade, 10 a 20 vezes (e não 400 vezes, como anteriormente havia sido descrito) o risco de desenvolvimento da malformação de Ebstein (hipoplasia do ventrículo direito e implantação baixa da válvula tricúspide). O risco dessa malformação na população em geral é de 1/20.000. Portanto, embora aumente significativamente o RR, o uso de lítio na gestação não exacerba o risco absoluto de malformações congênitas de modo muito substancial. Uma metanálise que avaliou o perfil de toxicidade do lítio não demonstrou aumento no risco de malformações fetais associado ao uso desse medicamento durante a gestação e concluiu, assim, que os possíveis efeitos teratogênicos associados ao seu uso seriam incertos.<sup>9</sup> Os autores desse estudo concluíram que as evidências que vinculam o lítio a efeitos teratogênicos são muito fracas e recomendam uma avaliação com os pacientes da relação custo-benefício da utilização desse medicamento durante a gestação.<sup>9</sup> Um recente estudo observacional prospectivo que comparou 3 grupos (gestantes em uso de lítio, gestantes bipolares sem uso de lítio e gestantes sem uso de medicamentos considerados teratogênicos) concluiu que o uso de lítio no primeiro trimestre de gestação aumenta o risco de anomalias cardiovasculares; no entanto, algumas dessas malformações resolvem-se espontaneamente.<sup>10</sup> No mesmo estudo, o lítio demonstrou aumentar a chance de abortos.<sup>10</sup>

Se o lítio for utilizado na gestação, exames de ultrassonografia e ecocardiografia fetal devem ser realizados periodicamente. Recomenda-se o monitoramento frequente dos níveis séricos de lítio, uma vez que seu *clearance* aumenta na gestação, retornando aos níveis normais depois do parto. Após o parto, o nível intravascular reduz rapidamente, e a diminuição de sua dosagem no pré-parto é recomendada para minimizar o risco de toxicidade.

Fetos expostos ao lítio no terceiro trimestre de gestação podem desenvolver síndrome do bebê hipotônico, com cianose e hipotonia, conforme relatos de alguns estudos. Há também descrições de toxicidade neonatal: distúrbios do ritmo cardíaco, dificuldade respiratória, cianose, DI nefrogênico, disfunção da tireoide, hipoglicemia, hipotonia, letargia, hiperbilirrubinemia e bebês grandes para a idade gestacional. Portanto, recém-nascidos expostos *in utero* ao lítio devem ser cuidadosamente monitorados para

sintomas de toxicidade.

Estudos que investigaram os efeitos no desenvolvimento neuropsicomotor de crianças expostas *in utero* ao lítio não verificaram ações deletérias desse fármaco. Categoria D da FDA.

## **LACTAÇÃO**

O lítio é excretado no leite materno, sendo encontrado em concentrações de 33 a 50% dos níveis plasmáticos. Deve ser ingerido por uma mulher que esteja amamentando somente após avaliação criteriosa dos riscos potenciais e benefícios. Sinais de toxicidade no lactente incluem letargia, cianose, reflexos anormais e hepatomegalia. Embora muitos consensos desencorajem o uso de lítio durante a amamentação, um estudo, que avaliou 10 lactentes de mães que usavam lítio, não demonstrou evidências de alterações físicas ou comportamentais nos lactentes.<sup>11</sup>

## **CRIANÇAS**

O uso do lítio em crianças não está tão bem estabelecido como em adultos. Ele é indicado para o tratamento de doença maníaca aguda e sua profilaxia. As doses iniciais sugeridas são de 50 a 100 mg de carbonato de lítio por dia para crianças de 5 a 8 anos e de até 900 mg/dia para crianças com 12 anos, ou 30 mg/kg/dia. As dosagens séricas devem ser as mesmas dos adultos, lembrando que o estado de equilíbrio é atingido em 5 dias e que a depuração renal nessa população é maior do que em adultos.

Os efeitos colaterais nessa faixa etária são mais intensos e incluem ganho de peso, diminuição da atividade psicomotora, sedação, irritabilidade, tremores, tontura, ataxia, confusão, dor abdominal, náusea, vômito, diarreia, tremores e poliúria, ocorrendo com mais frequência nas primeiras semanas de tratamento. No início, é necessário realizar dosagens do lítio mais frequentemente. Seu uso não é aprovado pela FDA em crianças com idade inferior a 12 anos.

## IDOSOS

O lítio é um medicamento seguro e eficaz em idosos. Contudo, seu uso nessa população é complicado por fatores como doenças clínicas, medicamentos concomitantes, dietas especiais, diminuição da taxa de filtração glomerular e sensibilidade aumentada aos efeitos colaterais, podendo, ainda, com mais facilidade, ocorrer intoxicações, mesmo com níveis séricos considerados terapêuticos. Em idosos, a dose inicial deve ser de 150 mg/dia, e o aumento deve ser instituído de forma lenta e sob monitoramento com litemias seriadas. Recomenda-se o uso de doses menores do que as habituais e a realização de litemias com mais frequência. Lembrar também que o tempo para alcançar um estado de equilíbrio dos níveis plasmáticos é maior. Quando o tratamento é interrompido, o desaparecimento dos efeitos colaterais ou de toxicidade também é mais longo. Entretanto, com monitoramento cuidadoso e uso apropriado, o lítio mostra-se seguro e efetivo em idosos.



## LABORATÓRIO

Durante o período de uso do lítio, recomenda-se que sejam feitos alguns controles laboratoriais, como litemia, controle da função renal e da tireoide, como descrito anteriormente.

O lítio não interfere em nenhum teste laboratorial, mas induz modificações que incluem aumento na contagem de leucócitos, redução do  $T_4$  no soro e aumento do cálcio no soro. O sangue coletado em um tubo que contém heparina pode produzir concentrações falsamente elevadas de lítio.



## PRECAUÇÕES

1. Na profilaxia do TB, é indispensável a continuidade do tratamento, para a prevenção de recaídas.

2. O paciente deve ingerir água em abundância (no mínimo 1 L ao dia) e evitar café, chás, erva-mate e bebidas alcoólicas, pois eles aumentam a diurese.
3. Orientar os pacientes com tendência a engordar a fazer alguma restrição dietética (evitar refrigerantes, diminuir carboidratos e gorduras) e a praticar exercícios físicos desde o início do tratamento, pois o lítio pode causar aumento de peso.
4. O lítio deve permanecer em níveis sanguíneos adequados (0,6 a 1,2 mEq/L).
5. O uso concomitante de dieta hipossódica, anti-inflamatórios, diuréticos, IECAs e antagonistas da angiotensina II pode aumentar os níveis sanguíneos de lítio e o risco de intoxicação. Os pacientes devem ser cuidadosamente informados quanto a essas possíveis interações.
6. Efeitos colaterais comuns (tremores, polidipsia, poliúria) não exigem a interrupção do tratamento.
7. Efeitos colaterais mais graves (sonolência, diarreia intensa, vômito, tremores grosseiros, tontura e disartria) são sinais de possível intoxicação. O paciente deve interromper imediatamente o medicamento e procurar um serviço de emergência.
8. Se a paciente engravidar sem planejamento, comunicar o fato ao médico e discutir, com ele e o companheiro, a conveniência ou não de interromper o medicamento.
9. Intensificar os cuidados com a higiene bucal e dentária, pois o lítio eleva o risco de aparecimento de cáries.

## REFERÊNCIAS

1. Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach. Part II: Clinical pharmacology and therapeutic monitoring. *CNS Drugs*. 2009;23(4):331-49. PMID [19374461]
2. Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach. Part I: clinical efficacy in bipolar disorder. *CNS Drugs*. 2009;23(3):225-40. PMID [19320531]
3. Rybakowski JK. Lithium in neuropsychiatry: a 2010 update. *World J Biol Psychiatry*. 2011;12(5):340-8. PMID [21361856]
4. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord*. 2006;8(5 Pt 2):625-39. PMID [17042835]
5. Bauer M, Adli M, Bschor T, Pilhatsch M, Pfennig A, Sasse J, et al. Lithium's emerging role in the treatment of refractory major depressive episodes: augmentation of

antidepressants. *Neuropsychobiology* 2010;62(1):36-42. PMID [20453533]

6. Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(6):935-40. PMID [17592920]

7. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes Jr. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2005;162(10):1805-19. PMID [16199826]

8. Baldessarini RJ, Tondo L, Viguera AC. Discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders: risks and implications. *Bipolar Disord*. 1999;1(1):17-24. PMID [11256650]

9. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9817):721-8. PMID [22265699]

10. Diav-Citrin O, Shechtman S, Tahover E, Finkel-Pekarsky V, Arnon J, Kennedy D, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study. *Am J Psychiatry*. 2014;171(7):785-94. PMID [24781368]

11. Viguera AC, Newport DJ, Ritchie J, Stowe Z, Whitfield T, Mogielnicki J, et al. Lithium in breast milk and nursing infants: clinical implications. *Am J Psychiatry*. 2007;164(2):342-5. [17267800]





**LODENAFILA**



**HELLEVA**

80 mg

## HELLEVA (LAB. CRISTÁLIA)

► Caixas com 2, 4 ou 20 comprimidos de 80 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O carbonato de lodenafila é um fármaco para o tratamento da DE desenvolvido no Brasil. Sua molécula é composta por um dímero que atua como pró-droga, que, ao ser hidrolisada por enzimas plasmáticas e hepáticas, libera no organismo o metabólito ativo lodenafila, um PDE5.<sup>1</sup>

Apresenta propriedades farmacocinéticas lineares nas doses de 40, 80 e 160 mg, indicando resposta dose-dependente. Estudos iniciais avaliaram a eficácia do fármaco para o tratamento da DE, demonstrando melhora em termos de rigidez e duração da ereção em comparação ao placebo.<sup>2</sup> Além da melhora da função erétil, estudos sugerem que o tratamento também melhorou os aspectos relacionados à satisfação sexual e à satisfação geral. Não houve, contudo, alteração do desejo sexual. Até o momento, há apenas um ECR, duplo-cego, controlado por placebo realizado com 50 pacientes com esquizofrenia e DE. Nele, lodenafila e placebo foram igualmente efetivos na resolução das queixas sexuais avaliadas.<sup>3</sup>

Os cp de lodenafila devem ser administrados por VO cerca de 1 hora antes da relação sexual (recomenda-se um intervalo mínimo de 24 horas entre doses). Pode ser tomado em jejum ou com alimentos, atingindo sua  $C_{máx}$  1 hora após a ingestão. O álcool aumenta significativamente a biodisponibilidade.



### FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Assim como os demais inibidores seletivos da PDE5, o lodenafila atua aumentando a liberação de óxido nítrico e promovendo o relaxamento da musculatura lisa peniana,

levando ao ingurgitamento do tecido e à ereção. Esse mecanismo de ação faz o fármaco ser eficaz apenas se houver estímulo sexual (de forma tátil e/ou psíquica), e seus efeitos não persistem após o término da estimulação sexual.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* cefaleia, rinite, rubor, tontura.

*Menos comuns:* agitação, boca seca, cãibra, dispepsia, dispneia, distúrbio visual, dor articular, dor lombar, dor no peito, dor ocular, fadiga, gastroenterite, hiperemia de conjuntiva, lacrimejamento, náusea, sensação de calor, sintomas urinários.



## INDICAÇÕES

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ DE.<sup>2</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ A coadministração com nitratos (proprilnitrato, isossorbida, nitroglicerina, dinitrato de isossorbitol) é absolutamente contraindicada, pois os inibidores da PDE5 podem potencializar seus efeitos hipotensivos;
- ▶ pacientes sob outro tipo de tratamento para DE;
- ▶ hipersensibilidade a quaisquer inibidores da PDE5;

- ▶ pacientes com retinite pigmentosa;
- ▶ menores de 18 anos e mulheres;
- ▶ paciente em hemodiálise, pois a propriedade vasodilatadora sistêmica reduz transitoriamente a PA.



## INTOXICAÇÃO

Estudos com voluntários sadios demonstraram segurança com doses únicas de até 160 mg, com reações adversas semelhantes às observadas com o uso de 80 mg. Em casos de superdose, medidas de suporte gerais devem ser adotadas conforme a necessidade. A diálise renal, em princípio, não acelera a depuração dos inibidores da PDE5, uma vez que os fármacos da classe parecem ter eliminação renal desprezível.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## IDOSOS

Os estudos clínicos realizados envolveram mais de 50 pacientes com idades entre 65 e 85 anos que tomaram doses de até 80 mg de lodenafila, sem apresentarem alteração substancial no perfil de tolerabilidade em relação a pacientes mais jovens.



## PRECAUÇÕES

1. Antes de o tratamento farmacológico ser considerado, realizar anamnese e exame físico cuidadosos para determinar as possíveis causas da DE (físicas e/ou psicológicas) e, se possível, tratá-las.
2. Considerar o perfil cardiovascular dos pacientes, uma vez que há certo grau de risco cardíaco associado à atividade sexual. Eventos cardiovasculares significativos, incluindo hemorragia cerebrovascular, IAM, morte súbita de origem cardiovascular, AIT e arritmia ventricular, foram descritos em relação a outros inibidores da PDE5. Dados específicos em relação ao lodenafila não identificaram aumento de PA, frequência cardíaca ou intervalo QT, mesmo na associação com o uso de álcool.<sup>4</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Toque HA, Teixeira CE, Lorenzetti R, Okuyama CE, Antunes E, De Nucci G. Pharmacological characterization of a novel phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitor lodenafil carbonate on human and rabbit corpus cavernosum. Eur J Pharmacol. 2008;591(1-3):189-95. PMID [18593576]
2. Glina S, Fonseca GN, Bertero EB, Damião R, Rocha LC, Jardim CR, et al. Efficacy and tolerability of lodenafil carbonate for oral therapy of erectile dysfunction: a phase III clinical trial. J Sex Med. 2010;7(5):1928-36. PMID [20214718]
3. Nunes LV, Lacaz FS, Bressan RA, Nunes SO, Mari J. Adjunctive treatment with lodenafil carbonate for erectile dysfunction in outpatients with schizophrenia and spectrum: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial. J Sex Med. 2013;10(4):1136-45. PMID [23350632]
4. Silva AC, Toffoletto O, Lucio LA, Santos PF, Afiune JB, Massud Filho J, et al.

Cardiovascular repercussion of lodenafil carbonate, a new PDE5 inhibitor, with and without alcohol consumption. Arq Bras Cardiol. 2010;94(2):150-6. PMID [20428608]



# LORAZEPAM



**LORAX**

1 mg



**LORAX**

2 mg



**MESMERIN**

1 mg



**GENÉRICO**

1 mg  
**(MEDLEY)**



**GENÉRICO**

2 mg  
**(MEDLEY)**

## **ANSIRAX (LAB. TEUTO)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 2 mg.



## **LORAPAN (LAB. NEO QUÍMICA)**

► Caixas com 20 comprimidos de 1 ou 2 mg.

## **LORAX (LAB. WYETH)**

- ▶ Caixas com 30 comprimidos de 1 ou 2 mg.

## **LORAZEPAST (LAB. GERMED)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 1 ou 2 mg de uso sublingual.

**LORAZEPAM (LAB. ACTAVIS, EMS, GERMED, LEGRAND,  
MEDLEY, MERCK, RANBAXY)**

► Caixas com 20 comprimidos de 1 ou 2 mg.

## **LORAZEPAM (LAB. TEUTO)**

- ▶ Caixas com 30 comprimidos de 2 mg;
- ▶ caixas com 100 comprimidos de 2 mg (embalagem hospitalar).

## **MAX PAX (LAB. BIOLAB)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 2 mg.

## MESMERIN (LAB. GERMED)

► Caixas com 20 comprimidos de 1 ou 2 mg.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O lorazepam é bem absorvido por VO, atingido pico de concentração plasmática em 2 horas. Entretanto, é menos lipossolúvel se comparado a outros BZDs, e, por esse motivo, sua absorção no TGI e seu início de ação são um pouco mais lentos. O uso sublingual proporciona um início de ação mais rápido, ao redor de 15 minutos, e um pico sérico também mais rápido, em torno de 35 minutos, mantendo, entretanto, o mesmo tempo de ação do lorazepam de uso oral. O lorazepam apresenta uma taxa de ligação alta com proteínas plasmáticas (80 a 85%), o que tem pouca relevância clínica; em pacientes com hipoalbuminemia, porém, seus efeitos podem ser diminuídos. É metabolizado pelo fígado, exclusivamente por glicuronidação, não produzindo metabólitos ativos. Esse tipo de metabolização não diminui com a idade, o que o torna o BZD de escolha para uso em idosos. Sua meia-vida é de 8 a 16 horas.

Diversos estudos comprovam a eficácia do lorazepam tanto no tratamento da ansiedade aguda situacional como dos sintomas dos transtornos de ansiedade. No tratamento agudo do TP, foi tão eficaz quanto o alprazolam na dose de 7 mg/dia. Quando utilizado no tratamento do TAG, a eficácia observada em reduzir os sintomas de ansiedade foi semelhante à da buspirona, da ipsapirona, da pregabalina<sup>1</sup> e do silexan. Uma revisão sistemática de 2007 encontrou maior eficácia dos BZDs do que do placebo no TAG, mas não detectou evidências substanciais de maior efetividade (considerando abandono do medicamento como desfecho principal).<sup>2</sup> O lorazepam foi efetivo no tratamento da SAA, tanto quando usado em dosagem fixa com redução gradual quanto em regime guiado pela intensidade dos sintomas.<sup>3</sup> Também foi considerado efetivo no tratamento do estado de mal epiléptico. Foi, ainda, utilizado eventualmente como terapia coadjuvante ao lítio no tratamento da mania e na catatonia, com eficácia semelhante à do haloperidol.<sup>4</sup>

Tem sido utilizado também, tanto em adultos como em crianças, no tratamento da ansiedade na noite que precede uma cirurgia, em doses de 2 ou 4 mg. Apesar de ser frequentemente utilizado como medicamento pré-anestésico, um estudo de 2013 indicou

que seu uso não melhorou a qualidade da recuperação, podendo, inclusive, retardar a diminuição da ansiedade e da agressividade no pós-operatório.<sup>5</sup> Outro estudo demonstrou eficácia no tratamento de insônia em pacientes que sofreram lesões cerebrais ou AVC.<sup>6</sup>

A dose inicial como ansiolítico pode ser de 2 a 3 mg/dia, sendo que a quantidade máxima é de 10 mg/dia.

As doses habituais são:

- ▶ insônia: 1 a 4 mg/dia, à noite, antes de deitar;
- ▶ ansiedade: 2 a 3 mg/dia, divididos em 2 ou 3 doses;
- ▶ idosos ou debilitados: 1 a 2 mg/dia em doses fracionadas;
- ▶ como medicamento pré-anestésico: 2 a 4 mg na noite anterior ou 1 a 2 horas antes do procedimento cirúrgico.

Um estudo demonstrou rápida melhora da catatonia em pacientes com esquizofrenia com o uso de 2 mg de lorazepam IM, com repetição da dose, se necessário, em um intervalo de 2 horas. Os pacientes que ainda assim não responderam receberam 10 mg de diazepam IV diluídos em 500 mL de solução salina de 8/8 horas. Observou-se que 85,7% dos pacientes responderam em 1 dia, e todos estavam livres de catatonia em uma semana.<sup>7</sup> Entretanto, a apresentação injetável não está disponível no Brasil.

A retirada do medicamento deve ser lenta e gradual, para evitar sintomas de abstinência, como cefaleia, ansiedade, insônia, confusão mental, irritabilidade, sudorese, tremores. Crises convulsivas também podem fazer parte do quadro e são mais comuns em pessoas com história prévia de convulsões ou que estejam em uso de medicações que possam reduzir o limiar convulsivo (p. ex., antidepressivos).



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O lorazepam é um BZD que tem efeito sedativo potente, o qual tende a diminuir, na maioria dos pacientes, com o uso contínuo. Potencializa a ação do GABA, que é o principal neurotransmissor inibitório do SNC, modulando a atividade dos receptores GABA A por meio de sua ligação com seu sítio específico (receptores BZDs). Acreditava-se que o sítio de ligação do receptor BZD fosse uma molécula inteiramente



diferente daquela do receptor GABA A, mas hoje se considera que seja a mesma em um local diferente.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* ataxia, déficit de atenção e de concentração, fadiga, fraqueza, sedação, sonolência, tontura.

*Menos comuns:* abstinência, agitação, agranulocitose, agressividade, alopecia, alteração da função hepática, amnésia anterógrada, anorgasmia, ansiedade de rebote, boca seca, bloqueio da ovulação, bradicardia, cefaleia, cólica abdominal, coma, confusão, constipação, convulsões, déficit cognitivo, déficit de memória, dependência, depressão, desinibição, desorientação, despersonalização, desrealização, diminuição do apetite e da libido, diplopia, disartria, disforia, distonia, dor nas articulações, flebite, ganho de peso, gosto metálico, hipersensibilidade a estímulos, hiperacusia, hiponatremia, hipotermia, hipotonia, icterícia, ideação suicida, irritabilidade, impotência, inquietude, insônia de rebote, manifestações autonômicas, náusea, pancitopenia, parestesias, perda do apetite, pesadelos, prurido, reações alérgicas na pele, reação paradoxal (mais comum em idosos e crianças), relaxamento muscular, retenção urinária, ECEs, sudorese, trombocitopenia, trombose venosa, vertigem, visão borrada, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ ansiedade aguda;
- ▶ tratamento agudo do TAG;<sup>1,2</sup>
- ▶ ansiedade associada a depressão;
- ▶ estado de mal epilético;

- ▶ coadjuvante no tratamento agudo de episódios maníacos;
- ▶ sedação pré-anestésica;
- ▶ na SAA.<sup>3</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ catatonia;<sup>4</sup>
- ▶ TEPT (na prevenção de memórias intrusivas).<sup>8</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTAS**

- ▶ Hipersensibilidade ao fármaco ou a outros componentes da fórmula;
- ▶ GAF agudizado.

## RELATIVAS

- ▶ Dependência química;
- ▶ doença de Alzheimer;
- ▶ EM;
- ▶ *miastenia gravis*;
- ▶ insuficiência respiratória;
- ▶ IR grave;
- ▶ insuficiência hepática (entre os BZDs, o lorazepam é um dos mais seguros nos casos de insuficiência hepática, por apresentar menos efeitos hepatotóxicos).



A intoxicação aguda é rara em relação à frequência do uso, pois os BZDs têm uma margem de segurança relativamente ampla. Os óbitos por ingestão de BZDs, na maioria dos casos, são decorrentes de uso associado à ingestão de outras substâncias, como álcool, ADTs e barbitúricos.

Os sintomas incluem sonolência, diminuição dos reflexos e confusão, podendo evoluir até o coma.

## MANEJO

- ▶ Monitorar a respiração, o pulso e a PA.
- ▶ Adotar medidas de suporte gerais (hidratação parenteral e permeabilidade de vias aéreas).
- ▶ Realizar esvaziamento gástrico em caso de ingestão recente.

O flumazenil pode ser útil no tratamento e no diagnóstico diferencial das intoxicações. São usados 0,3 mg, IV, em 15 segundos, com doses subsequentes de 0,3 mg a cada 60 segundos até o máximo de 2 mg. Caso não ocorra melhora significativa do estado de consciência e da função respiratória após doses repetidas de flumazenil, deve-se pensar em coma de etiologia não benzodiazepínica. Nessas situações, pode ser útil a solicitação de um *screening* urinário para detecção de outras substâncias.

Obs.: Em pacientes que utilizam o lorazepam por longo tempo e em doses elevadas, o uso do flumazenil deve ser lento, pois podem ocorrer sintomas de abstinência.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## GRAVIDEZ

Um grupo de pesquisadores identificou 112 gestações em que o lorazepam foi usado em algum momento durante a gravidez e não encontrou nenhum aumento na incidência de defeitos entre a prole exposta. Duas crianças expostas ao lorazepam nessa população nasceram com defeitos congênitos (estenose pulmonar e hidronefrose). Um estudo exploratório francês identificou uma associação entre a exposição ao lorazepam durante a gravidez e atresia anal. Como esse estudo buscou associações entre exposições múltiplas e múltiplos resultados anormais, os resultados são considerados mais como hipóteses.<sup>9</sup> A conduta deve ser tranquilizadora nas pacientes eventualmente expostas, mas o uso do medicamento não é recomendado, principalmente no terceiro trimestre de gestação. Se o uso for imperativo, deve-se prescrever a menor dosagem pelo menor período de tempo possível, evitando a polifarmácia. A dosagem diária deve ser fracionada em 2 a 3 tomadas, para evitar picos séricos elevados.

Esse medicamento atravessa a placenta mais lentamente do que o diazepam e pode ser metabolizado pelo feto. Todavia, alguns estudos associam o uso do lorazepam a complicações perinatais, como síndrome de retirada, síndrome do bebê hipotônico e depressão respiratória, em recém-nascidos de mães expostas a altas doses desse fármaco durante ou pouco antes do parto, principalmente por uso IV ou se o bebê nasceu pré-termo.<sup>7</sup> Podem ocorrer, ainda, sintomas de abstinência, no período pós-natal, em recém-nascidos de mães que ingeriram lorazepam por várias semanas antes do parto (irritabilidade, tremores, diarreia e vômito). Categoria D da FDA.

## **LACTAÇÃO**

O lorazepam é excretado no leite humano. Durante a amamentação, é necessário cautela quanto ao uso de BZDs. Devido à curta meia-vida do lorazepam, ele é mais indicado do que o diazepam, mas em baixas doses, pois há relatos de que tal medicamento, quando usado pela mãe que amamenta durante um longo tempo, pode causar sintomas como diminuição da sucção do leite pelo neonato e dependência, tanto da criança quanto da mãe. Se for necessária sua administração, ingeri-lo após a última mamada da noite. O Grupo de Trabalho em Lactação Humana da OMS classificou o uso de curto prazo do lorazepam, durante a lactação, como “provavelmente seguro”.

## **CRIANÇAS**

Em crianças, o lorazepam tem sido utilizado eventualmente com o objetivo de sedação pré-cirúrgica. Reduziu a ansiedade quando utilizado em crianças de 6 a 18 anos na dose de 0,025 mg/kg, na noite anterior a uma cirurgia. Outro estudo, com 100 crianças de 5 a 13 anos, observou eficácia semelhante à do diazepam, embora o efeito levasse mais tempo – até 4 horas – e produzisse mais amnésia. Uma revisão da Cochrane apoia o uso de lorazepam IV no controle de convulsões e no estado de mal epiléptico.<sup>10</sup> Essa apresentação, entretanto, não se encontra disponível no mercado brasileiro. Em princípio, não é recomendado para crianças com menos de 12 anos, pois a segurança e a eficácia para o uso prolongado nesses indivíduos ainda não foram estabelecidas.



## IDOSOS

São necessárias doses menores e monitoramento cuidadoso, mas é um dos BZDs de escolha para essa faixa etária, pois sua taxa de metabolização não diminui com a idade. Há leve redução (22%) do *clearance* em idosos. Um estudo mostrou que 1 mg de lorazepam, com voluntários idosos, afeta especialmente a memória e a atenção. Nunca iniciar com doses maiores que 2 mg/dia. Atentar para aumento no risco de quedas e fraturas nessa população.



## LABORATÓRIO

Não há dosagem de níveis séricos disponível para uso clínico. Em pacientes que estejam fazendo uso por longo prazo do medicamento, recomenda-se acompanhamento laboratorial periódico com hemograma e provas de função hepática.



## PRECAUÇÕES

1. Alertar o paciente para que tenha cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, pois os reflexos ficam diminuídos com o uso de lorazepam. Também podem ocorrer alterações no desempenho cognitivo durante o uso, como diminuição da atenção e dificuldades de concentração.
2. Evitar o uso concomitante de bebidas alcoólicas, pois podem ocorrer hipotensão, diminuição do nível de consciência e redução da frequência respiratória. Ter cautela também com a associação a outras substâncias que potencializem o efeito sedativo (p. ex., barbitúricos).
3. Alcoolistas, dependentes químicos e pessoas com transtornos da personalidade graves costumam abusar de BZDs. Evitar prescrevê-los a tais pacientes.
4. O uso deve ser, sempre que possível, breve e intermitente, suspendendo-se o medicamento assim que houver alívio dos sintomas.

5. Após o uso crônico, retirar lentamente (3 meses), para evitar síndrome de abstinência.
6. No uso parenteral (não disponível no mercado brasileiro), o paciente deve ficar sob observação durante, um período de 3 a 8 horas. A administração IV rápida pode produzir apneia, hipotensão, bradicardia. Injeção intra-arterial inadvertida pode causar arterioespasmo e gangrena.
7. Utilizar com cautela em pacientes com alteração da função pulmonar (p. ex., DPOC ou síndrome da apneia do sono).
8. Em pacientes com alterações hepáticas e/ou encefalopatia, utilizar as menores doses possíveis, adequando-as de acordo com a resposta do paciente. Nessa população, doses baixas podem ser suficientes para obter-se boa resposta clínica.
9. O uso de lorazepam pode agravar sintomas depressivos preexistentes ou colaborar para o início de um quadro de depressão, inclusive causando agravamento de ideias suicidas. Recomenda-se, portanto, administrar esse medicamento a pacientes deprimidos somente quando associado a um tratamento antidepressivo adequado.

## REFERÊNCIAS

1. Kasper S, Iglesias-García C, Schweizer E, Wilson J, Dubrava S, Prieto R, et al. Pregabalin long-term treatment and assessment of discontinuation in patients with generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(5):685-95. PMID [24351233]
2. Martin JL, Sainz-Pardo M, Furukawa TA, Martín-Sánchez E, Seoane T, Galán C. Benzodiazepines in generalized anxiety disorder: heterogeneity of outcomes based on a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Psychopharmacol*. 2007;21(7):774-82. PMID [17881433]
3. Sachdeva A, Chandra M, Deshpande SN. A comparative study of fixed tapering dose regimen versus symptom-triggered regimen of lorazepam for alcohol detoxification. *Alcohol Alcohol*. 2014;49(3):287-91. PMID [24407777]
4. Lin CC, Huang TL. Lorazepam-diazepam protocol for catatonia in schizophrenia: a 21-case analysis. *Compr Psychiatry*. 2013;54(8):1210-4. PMID [23856388]
5. Mijderwijk H, van Beek S, Klimek M, Duivenvoorden HJ, Grüne F, Stolker RJ. Lorazepam does not improve the quality of recovery in day-case surgery patients: a randomised placebo-controlled clinical trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30(12):743-51. PMID [23635914]

6. Li Pi Shan RS, Ashworth NL. Comparison of lorazepam and zopiclone for insomnia in patients with stroke and brain injury: a randomized, crossover, double-blinded trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004;83(6):421-7. PMID [15166685]
7. Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *Psychiatr Serv*. 2002;53(1):39-49. PMID [11773648]
8. Lee HS, Lee HP, Lee SK, Kim YK, Choi YK. Anti-intrusion effect of Lorazepam: an experimental study. *Psychiatry Investig*. 2013;10(3):273-80. PMID [24302951]
9. Bonnot O, Vollset SE, Godet PF, d'Amato T, Dalery J, Robert E. In utero exposure to benzodiazepine. Is there a risk for anal atresia with lorazepam? *Encephale*. 2003;29(6):553-9. PMID [15029090]
10. Appleton R, Macleod S, Martland T. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD001905. PMID [18646081]



# LURASIDONA

## **LATUDA (LAB. SUNOVION)**

► Caixas com 30, 90, 100 ou 500 comprimidos de 20, 40, 80 ou 120 mg.

Obs.: Não disponível no Brasil até o momento desta publicação.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A lurasidona é um APA da classe dos benzoisotiazóis. Foi aprovada para o tratamento da esquizofrenia pela FDA em 2010.<sup>1</sup>

A absorção da lurasidona é aumentada se for ingerida com uma refeição de pelo menos 350 calorias, levando a uma biodisponibilidade 2 vezes maior do que em jejum. A meia-vida é de 18 horas, com pico sérico entre 1 e 3 horas. Seu metabolismo é hepático e se dá pelo citocromo P450, isoenzima 3A4 (CYP3A4). A lurasidona não parece ter potencial inibitório relevante sobre as enzimas do citocromo P450 e em princípio não deveria ser utilizada associada a potentes indutores dessas enzimas, como a rifampicina, ou inibidores, como o cetoconazol. A excreção ocorre pelas fezes (80%) e pela urina (9%). A ligação proteica da lurasidona é de cerca de 99%.

A eficácia da lurasidona na esquizofrenia foi inicialmente demonstrada em 5 ECRs de 6 semanas de duração. Nos estudos iniciais, a dose que mostrou maior benefício em relação ao placebo foi a de 80 mg/dia, mas em estudos subsequentes foi comprovado benefício em doses de 40 a 160 mg/dia.<sup>2-5</sup> Estudos mais longos, de até 12 meses, também confirmaram eficácia na esquizofrenia;<sup>6</sup> em um deles, pacientes com esquizofrenia crônica agudizada obtiveram taxas de remissão maiores com lurasidona do que com quetiapina.<sup>6</sup> Foi também comparada com olanzapina, em um estudo em que ambas as drogas foram superiores ao placebo, e com ziprasidona,<sup>7</sup> em que não houve

diferença estatisticamente significativa em termos de eficácia entre as drogas.

A lurasidona também se mostrou eficaz no transtorno esquizoafetivo<sup>5,7</sup> e nos episódios depressivos do TB tipo I, tanto em monoterapia quanto associada ao lítio ou ao divalproato.<sup>8-10</sup> Embora recentemente tenha sido aprovado, pela FDA, o uso da lurasidona no tratamento de episódios depressivos do TB, os estudos que comprovam essa eficácia não foram publicados até o momento desta publicação, e estudos adicionais são necessários para estabelecer a eficácia/efetividade no TB.

Em comparação a outros APAs, a lurasidona aparentemente produz menos efeitos metabólicos (ganho de peso, aumento do colesterol), menor propensão para aumento do intervalo QTc e um risco levemente superior para ECEs e acatisia. Entretanto, os dados são iniciais e extraídos basicamente dos estudos patrocinados pelo laboratório que desenvolveu o medicamento.

Na esquizofrenia, a lurasidona deve ser iniciada com 40 mg, 1 vez ao dia, podendo ser aumentada, conforme a resposta clínica, até a dose máxima recomendada de 160 mg, a qual pode ser ingerida em apenas 1 tomada diária. Não é necessária a titulação da dose. Como citado, a lurasidona deve ser ingerida com alimentos. Não parece causar sintomas de retirada. Em coadministração com inibidores moderados da CYP3A4, como o diltiazem, as doses podem ser menores: a dose inicial recomendada é de 20 mg, e a máxima, de 80 mg.

No TB em episódio depressivo, a dose inicial recomendada é de 20 mg, e a máxima, 120 mg, tanto em monoterapia quanto em uso combinado com lítio ou divalproato. No estudo da lurasidona em monoterapia para TB (ensaio randomizado de 6 semanas de duração e controlado com placebo), as doses maiores do medicamento (80 a 120 mg/dia) não foram mais eficazes quando comparadas às doses menores (20 a 60 mg/dia).<sup>9</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A lurasidona é um APA e, como tal, bloqueia os receptores  $D_2$  e  $5-HT_{2A}$ , de forma similar ao que ocorre com outros APAs. Além desses 2 mecanismos, esse medicamento tem alta afinidade pelos receptores  $5-HT_7$  e  $\alpha_{2C}$ -adrenérgicos, além de ser um agonista

parcial dos receptores 5-HT<sub>1A</sub>. O bloqueio dos receptores 5-HT<sub>7</sub> e o agonismo parcial de 5-HT<sub>1A</sub> podem estar ligados a uma melhora da cognição. Em modelos animais, a lurasidona reverteu o déficit cognitivo causado por antagonistas NMDA. Ainda não é possível extrapolar tais resultados para a população humana. Um estudo que comparou pacientes em uso de lurasidona a outros em uso de ziprasidona demonstrou melhora cognitiva em ambos os grupos, mas superioridade em alguns domínios no grupo da lurasidona.<sup>7</sup> Como o agonismo parcial a 5-HT<sub>1A</sub> está presente nas duas drogas, foi sugerido que o mecanismo responsável pela superioridade da lurasidona seria predominantemente o bloqueio 5-HT<sub>7</sub>.

A lurasidona não tem afinidade apreciável pelos receptores 5-HT<sub>2C</sub> e H<sub>1</sub> (o que explica sua baixa tendência a causar ganho de peso) e pelos M<sub>1</sub>-colinérgicos.<sup>1</sup> Tem afinidade mínima pelos receptores  $\alpha_1$ , o que explica sua baixa propensão a causar hipotensão ortostática.

A lurasidona não produziu, nos estudos existentes, aumento significativo da prolactina sérica, o que pode se explicar por não haver bloqueio significativo dos receptores D<sub>2</sub> na via tuberoinfundibular.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* acatisia, ansiedade, diarreia, náusea, ECEs, sonolência.

*Menos comuns:* agitação, agranulocitose, amenorreia, anemia, angina, angioedema, ataques de pânico, aumento da temperatura corporal, AVC, bloqueio AV, bradicardia, comprometimento cognitivo, convulsão, diminuição do apetite, disartria, discinesia tardia, disfagia, dislipidemia, dispepsia, distonia, disúria, dor abdominal, galactorreia, ganho de peso, gastrite, habilidade motora comprometida, hiperglicemia e diabetes, hiperprolactinemia, hipertensão, hipotensão ortostática, ideação suicida, insônia, IR, leucopenia, lombalgia, mastalgia, morte súbita, neutropenia, prurido, rabdomiólise, rash, redução da libido, sialorreia, síncope, SNM, sonhos vívidos, suicídio, taquicardia, tontura, transtornos do sono, vertigem, visão borrada.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ esquizofrenia.<sup>2-5</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ transtorno esquizoafetivo;<sup>5,7</sup>
- ▶ TB tipo I, episódio depressivo,<sup>8-10</sup> em monoterapia ou associada a lítio ou divalproato.



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade à lurasidona ou a algum componente da fórmula;
- ▶ pacientes em uso de potentes inibidores da CYP3A4 (p. ex., cetoconazol);
- ▶ pacientes em uso de potentes indutores da CYP3A4 (p. ex., rifampicina).



## INTOXICAÇÃO

Há relato de um paciente que ingeriu aproximadamente 560 mg de lurasidona e não apresentou grandes complicações. Em casos de superdosagem, sugerem-se monitoramento eletrocardiográfico contínuo e controle da PA. Deve-se considerar lavagem gástrica e carvão ativado se a ingestão for recente e ficar atento a convulsões e reações distônicas.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS



## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

Não está estabelecida a segurança da lurasidona na gestação nem na lactação, de modo que seu uso só deve ser feito se os benefícios superarem os riscos. O uso de APAs no terceiro trimestre da gestação foi associado a quadros de agitação, complicações respiratórias, hipertonia e outros sintomas em recém-nascidos, podendo regredir espontaneamente ou evoluir para um quadro grave. Categoria B da FDA.<sup>1</sup>

## **CRIANÇAS**

Não há segurança estabelecida para o uso de lurasidona nessa população.

## **IDOSOS**

Os estudos de lurasidona não incluíram número suficiente de pacientes geriátricos para que se tenham conclusões mais definidas sobre seu uso nesse grupo de pacientes. Não há dados suficientes para determinar se é necessário ajuste de dose em idosos.<sup>1</sup> Por esses motivos, recomenda-se cautela.



## **LABORATÓRIO**

A lurasidona produz ganho de peso mínimo e não ocasionou alterações clínicas significativas de glicose, perfil lipídico, prolactina ou alteração do intervalo QT do ECG.<sup>5</sup>

Aparentemente, não interfere nos resultados de exames laboratoriais. Não houve diferença clinicamente significativa nos exames de bioquímica e de função hepática e renal nos pacientes em uso de lurasidona em relação ao placebo.



## **PRECAUÇÕES**

1. O uso de APAs em quadros de psicose demencial foi associado ao aumento da mortalidade nesse grupo de pacientes; há também aqueles que demonstram aumento do risco de AVC com o uso dessa classe de fármacos nessa população.
2. Evitar o uso concomitante com depressores do SNC, como o álcool.
3. Evitar dirigir e operar máquinas, na medida do possível, devido ao risco de sedação e de comprometimento da motricidade.
4. Em pacientes com IR de moderada a grave, a dose inicial deve ser de 20 mg, e a máxima, de 80 mg.
5. Em pacientes com insuficiência hepática de moderada a grave, a dose inicial deve ser de 20 mg; a dose máxima deve ser de 80 mg em insuficiência moderada e de

40 mg em insuficiência grave.

6. Atentar para possível aumento de pensamentos e comportamentos suicidas, em especial em crianças, em adolescentes e em adultos entre 18 e 24 anos.

## REFERÊNCIAS

1. Sunovion [Internet]. Latuda (lurasidone hydrochloride). c2013 [capturado em 15 jan 2015]. Disponível em: <http://www.latuda.com>
2. Nakamura E, Ogasa M, Guarino J, Phillips D, Severs J, Cucchiaro J, et al. Lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(6):829-36. PMID [19497249]
3. Meltzer HY, Cucchiaro J, Silva R, Ogasa M, Phillips D, Xu J, et al. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2011;168(9):957-67. PMID [21676992]
4. Ogasa M, Kimura T, Nakamura M, Guarino J. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a 6-week, placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;225(3):519-30. PMID [22903391]
5. McEvoy JP, Citrome L, Hernandez D, Cucchiaro J, Hsu J, Pikalov A, et al. Effectiveness of lurasidone in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from other antipsychotics: a randomized, 6-week, open-label study. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(2):170-9. PMID [23473350]
6. Loebel A, Cucchiaro J, Xu J, Sarma K, Pikalov A, Kane JM. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: a 12-month, double-blind, noninferiority study. *Schizophr Res*. 2013;147(1):95-102. PMID [23583011]
7. Potkin SG, Ogasa M, Cucchiaro J, Loebel A. Double-blind comparison of the safety and efficacy of lurasidone and ziprasidone in clinically stable outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophr Res*. 2011;132(2-3):101-7. PMID [21889878]
8. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*. 2013;15(1):1-44. PMID [23237061]
9. Loebel A, Cucchiaro J, Silva R. Lurasidone monotherapy for the treatment of bipolar I depression: results of a 6-week, double-blind, placebo-controlled study. Poster

presented at the 165th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Philadelphia; 2012.

10. Loebel A, Cucchiaro J, Silva R. Lurasidone adjunctive to lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: results of a 6-week, double-blind, placebo-controlled study. Poster presented at the 165th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Philadelphia; 2012.



# MAPROTILINA



**LUDIOMIL**

25 mg



**LUDIOMIL**

75 mg

## LUDIOMIL (LAB. NOVARTIS)

► Caixas com 20 comprimidos de 25 ou 75 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A maprotilina é um antidepressivo tetracíclico, com perfil de ação e efeitos colaterais semelhantes aos dos ADTs. É bem absorvida por VO, embora lentamente. Tem alta afinidade pelas proteínas plasmáticas (88%), e o pico plasmático é atingido em 12 horas. É metabolizada no fígado, principalmente pelo **CYP 450 2D6**, gerando a desmetilmaprotilina. A excreção é renal e hepática, e a meia-vida situa-se entre 27 e 58 horas (média de 43 horas).<sup>1</sup>

A eficácia da maprotilina foi comprovada no tratamento de pacientes com TDM<sup>1-3</sup> e na profilaxia de recaídas de episódios depressivos, durante 1 ano, utilizando-se doses diárias de 75 mg.<sup>4</sup> Tem sido utilizada, ainda, no tratamento da CTT,<sup>5</sup> na dor polineuropática<sup>6</sup> e no tratamento de quadros dolorosos, nos quais sua eficácia tem sido, em geral, menor do que a da amitriptilina.<sup>7</sup>

A dose habitual é de **75 a 175 mg/dia**. Deve ser **iniciada com 25 mg diários** e aumentada lentamente até 100 a 150 mg/dia, dependendo da tolerância do paciente. Pode ser usada 3 vezes ao dia, ou em única dose diária. A elevação rápida da dose parece estar associada à diminuição do limiar convulsivo, razão pela qual é recomendável demorar até 2 semanas para alcançar os níveis considerados terapêuticos. Manter nesse nível por, no mínimo, 4 a 6 semanas. Caso a resposta inicial não seja favorável, a dose poderá ser aumentada ainda mais, não devendo, entretanto, ultrapassar 225 mg/dia, devido ao risco de convulsões. Em idosos e crianças, começar com 10 mg, 3 vezes ao dia, aumentando a dose gradualmente, se necessário, até 25 mg, 3 vezes ao dia.<sup>1</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A maprotilina é um **potente IRN**, quase não exercendo ação sobre a serotonina (fraca afinidade por 5-HT<sub>2</sub>) e a dopamina. Apresenta fraca afinidade por receptores ACh,  $\alpha$ 1 e H1. Tem cardiotoxicidade intermediária, menor do que a da imipramina e maior do que a da nortriptilina. Apresenta poucos efeitos anticolinérgicos e anti-histamínicos.<sup>1</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* boca seca, cefaleia, constipação intestinal, fadiga, hipotensão postural, sedação, tontura, tremores, visão borrada.

*Menos comuns:* acatisia, agitação, alucinações, ansiedade, alteração na condução cardíaca, alteração no ECG, anorgasmia, astenia, ataxia, aumento do apetite, aumento do comportamento suicida, ciclagem rápida, convulsão, delírios paranoides, *delirium*, desorientação, diarreia, diminuição da libido, disartria, disfagia, ER, febre, fotossensibilidade, fraqueza, ganho de peso, hipoglicemia, hiperprolactinemia, icterícia, íleo paralítico, inquietude, insônia, irritabilidade, leucopenia, mania, mioclonia, náusea, parestesias, pesadelos, priapismo, prurido, psicose, *rash* cutâneo, retenção urinária, síncope, ECEs, sono agitado, sudorese, taquicardia, virada maníaca, vômito, xerostomia.



## INDICAÇÕES



Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ TDM;<sup>1-3</sup>
- ▶ profilaxia de recaídas da depressão unipolar.<sup>4</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ CTT;<sup>5</sup>
- ▶ dor polineuropática;<sup>6</sup>
- ▶ neuralgia pós-herpética.<sup>7</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

## ABSOLUTAS

- ▶ IAM recente (3 a 4 semanas);
- ▶ GAF;
- ▶ bloqueio de ramo;
- ▶ prostatismo;
- ▶ íleo paralítico;
- ▶ hipersensibilidade ao medicamento;
- ▶ insuficiência hepática ou renal graves.

## RELATIVAS

- ▶ Uso associado de IMAOs;
- ▶ outras alterações na condução cardíaca;
- ▶ ICC;
- ▶ epilepsia ou com história de convulsões;
- ▶ gravidez/lactação.



## INTOXICAÇÃO

Breve fase de excitação e inquietude, seguida de sonolência, hipotensão, arritmias (taquicardia ventricular, FA, bloqueios, extrassístoles), confusão, torpor, ataxia, nistagmo, disartria, midríase, alucinações, *delirium*, contraturas musculares, íleo paralítico, convulsões tônico-clônicas, podendo evoluir rapidamente para o coma, muitas vezes com depressão respiratória, hipoxia, hiporreflexia e hipotermia.

Doses superiores a 1 g são, em geral, tóxicas, sendo potencialmente letais as maiores que 2 g. A toxicidade sobre o sistema cardiocirculatório deriva dos efeitos do tipo quinidina.

## MANEJO

- ▶ Internação em um serviço de emergência. As primeiras 6 horas são as mais críticas. Se não ocorrerem alterações de consciência e do ECG, hipotensão ou convulsões, o paciente pode ser transferido para uma unidade psiquiátrica.
- ▶ Interromper o uso do antidepressivo.
- ▶ Evitar o uso de APs (exceto para reações maníacas ou agitação grave). Eles podem aumentar o estado de confusão.
- ▶ Realizar indução do vômito ou lavagem gástrica, se a ingestão for recente.
- ▶ Manter as funções vitais e monitorá-las (incluindo ECG) por alguns dias e completar o exame físico.
- ▶ Fazer exames laboratoriais, incluindo dosagem sérica de ADTs.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Não está bem determinado se o uso de maprotilina é seguro na gravidez e na lactação; no entanto, não existem evidências epidemiológicas que comprovem efeitos teratogênicos. Para depressão grave durante a gravidez, a ECT é uma opção relativamente segura e eficaz. Se houver necessidade de introduzir um antidepressivo, preferir os mais conhecidos e já usados durante a gravidez (p. ex., imipramina, sertralina ou fluoxetina), avaliando a relação risco-benefício.<sup>8</sup> Categoria B da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Relatos e estudos mostram que a presença de ADTs e/ou de seus metabólitos ativos é baixa no leite materno, sem evidências de efeitos deletérios para o lactente, até mesmo em recém-nascidos.<sup>9</sup>

## **CRIANÇAS**

As crianças são especialmente vulneráveis aos efeitos cardiotóxicos e convulsivantes da maprotilina. Não aprovado para uso pediátrico.

## IDOSOS

A maprotilina tem sido utilizada em idosos deprimidos, apresentando eficácia e boa tolerância. É necessário, entretanto, cautela com esses pacientes, devido ao risco de efeitos anticolinérgicos (hipotensão, retenção urinária e confusão mental), embora tais ações sejam de menor intensidade em comparação ao uso de ADTs.



## LABORATÓRIO

Embora não haja informações específicas para a maprotilina no que diz respeito à relação entre os níveis séricos e a eficácia clínica, recomenda-se o critério geralmente adotado para os ADTs: de 200 a 250 ng/mL é considerado o nível sérico terapêutico.

- ▶ Geralmente, doses abaixo de 50 ng/mL são subterapêuticas e podem revelar não adesão do paciente ao tratamento, problemas de absorção e/ou metabolismo rápido.
- ▶ O nível acima de 500 ng/mL geralmente é tóxico e pode revelar um paciente com metabolização lenta.
- ▶ O monitoramento da concentração plasmática dos ADTs deve ser feito para determinar níveis séricos em pacientes não responsivos (naqueles em que não houve resposta terapêutica adequada) e para avaliar se indivíduos com baixa adesão estão de fato tomando o medicamento. Também é indicado o controle dos níveis séricos em idosos, crianças, pacientes com doenças clínicas e quando houver reações adversas graves ou persistentes.



## PRECAUÇÕES

1. Embora em menor intensidade se comparada à imipramina, a maprotilina produz efeitos anticolinérgicos como hipotensão, constipação intestinal e retenção urinária, os quais são problemáticos em idosos.
2. Quantidades altas e elevação rápida da dose aumentam em muito o risco de



convulsões.

3. Evitar o uso em pacientes com epilepsia, uma vez que é um dos antidepressivos que mais baixa o limiar convulsivo. Avaliar se o paciente não tem história prévia de crises convulsivas.
4. Realizar ECG sempre que houver necessidade de usar altas doses em idosos, pessoas com suspeita de doença cardíaca e crianças.
5. Usar com cuidado em pacientes com comprometimento da função renal e/ou hepática.
6. Como ocorre com todos os antidepressivos, deve-se observar atentamente o RS, principalmente no início do tratamento e a cada aumento de dose. Pacientes com RS devem ser hospitalizados. Se tratados ambulatorialmente, prescrever a menor quantidade de fármaco possível e deixar sob os cuidados de familiares.
7. Se ocorrerem reações maníacas ou hipomaníacas, suspender o fármaco e iniciar um estabilizador do humor (e AP, caso necessário).
8. A maprotilina pode agravar os sintomas psicóticos em pessoas com esquizofrenia. Nesse caso, reduzir a dose e acrescentar ou aumentar a dose de AP.
9. Não há consenso sobre se os antidepressivos devem ser retirados antes do uso de ECT. Entretanto, há preferência por sua retirada prévia, o que pode reduzir eventuais riscos e permitir observar melhor os efeitos de ambas as abordagens terapêuticas.
10. Não há necessidade de suspender a maprotilina antes de anestesia.
11. Alertar o paciente para o fato de que o início dos efeitos terapêuticos pode demorar até 6 semanas. Evitar suspender ou substituir precocemente o medicamento.

## REFERÊNCIAS

1. Wells BG, Gelenberg AJ. Chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, adverse effects, and efficacy of the antidepressant maprotiline hydrochloride. *Pharmacotherapy*. 1981;1(2):121-39. PMID [6765485]
2. Molnar G. Maprotiline: double-blind study of a new tetracyclic antidepressant in severe depression *Can Psychiatr Assoc J*. 1977;22(2):19-23. PMID [3222834]
3. Logue JN, Sachais BA, Feighmar JP. Comparisons of maprotiline with imipramine in severe depression: a multicenter controlled trial. *J Clin Pharmacol*. 1979;19(1):64-74. PMID [368087]

4. Rouillon F, Serrurier D, Miller HD, Gerard MJ. Prophylactic efficacy of maprotiline on unipolar depression relapse. *J Clin Psychiatry*. 1991;52(10):423-31. PMID [1938979]
5. Fogelholm R, Murros K. Maprotiline in chronic tension headache: a double-blind cross over study. *Headache*. 1985;25(5):273-5. PMID [3897129]
6. Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H, Holmgren H, Lindström T, Thorell LH. A comparison of amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. *Clin J Pain*. 1997;13(4):313-23. PMID [9430812]
7. Watson CP, Chipman M, Reed K, Evans RJ, Birkett N. Amitriptyline versus maprotiline in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, crossover trial. *Pain*. 1992;48(1):29-36. PMID [1738571]
8. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry*. 1996;153(5):592-606. PMID [8615404]
9. Wisner KL, Perel JM, Wheeler SB. Antidepressant treatment during breast-feeding. *Am J Psychiatry*. 1996;153(9):1132-7. PMID [8379562]



# MELATONINA

## **CIRCADIN (LAB. TEMMLER [ALEMANHA], QUALITI [REINO UNIDO] E IBERFAR [PORTUGAL])**

► Caixas com 7, 20, 21 ou 30 comprimidos de 2 mg de liberação prolongada.

Obs.: Não é comercializada no Brasil. A melatonina não é regulamentada pela FDA; no entanto, é considerada um suplemento dietético e vendida livremente nos EUA em estabelecimentos de produtos naturais e farmácias sob diversas apresentações farmacêuticas.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A melatonina é um hormônio produzido naturalmente à noite pela glândula pineal. Trata-se de um agente sedativo-hipnótico, agonista do receptor da melatonina. Fisiologicamente, a secreção de melatonina aumenta pouco depois de começar a anoitecer, atinge seu pico entre as 2 e as 4 horas da manhã e diminui durante a segunda metade da noite. A melatonina está associada ao controle do ritmo circadiano. Está também associada a um efeito hipnótico e ao aumento da propensão para dormir.<sup>1,2</sup> A meia-vida de eliminação extremamente curta (de 0,5 a 0,8 horas) favoreceu o desenvolvimento de formulações de liberação prolongada, cuja meia-vida é de 3,5 a 4 horas. A absorção de melatonina de liberação prolongada ingerida por VO é total em adultos, e sua biodisponibilidade é de cerca de 15%. Apresenta metabolismo de primeira passagem estimado de 85% e farmacocinética linear nas dosagens de 2 a 8 mg. O pico de concentração plasmática máxima ocorre após 45 minutos se tomada em jejum. No caso da administração após a ingestão de alimentos, a taxa de absorção é reduzida, e o pico de concentração máxima ocorre em 3 horas. A ligação da melatonina às proteínas plasmáticas *in vitro* é de 60%. Liga-se principalmente à albumina, à  $\alpha$ 1-

glicoproteína ácida e à HDL. Dados experimentais sugerem que as isoenzimas CYP1A1, CYP1A2 e, possivelmente, CYP2C19 do sistema do citocromo P450 estão envolvidas no metabolismo da melatonina. Seu principal metabólito é a 6-sulfatoxi-melatonina (6-S-MT), que é inativo, e sua biotransformação ocorre no fígado. A eliminação dos metabólitos se dá por excreção renal, 89% sob a forma de conjugados sulfatados e glucoronídeos de 6-hidroximelatonina, e 2% são excretados sob a forma de melatonina (substância ativa inalterada). Prevê-se que o *clearance* da substância ativa ocorra 12 horas após a ingestão. A concentração plasmática máxima é de 3 a 4 vezes superior em mulheres quando comparada à concentração em homens. Entre diferentes membros do mesmo sexo, observou-se uma variabilidade de 5 vezes na concentração máxima. No entanto, não foram detectadas diferenças farmacodinâmicas entre homens e mulheres apesar das diferenças nos níveis sanguíneos.<sup>3</sup>

Foram observados benefícios nos pacientes tratados com melatonina em comparação aos que receberam placebo com relação à latência do sono (conforme medida por meios objetivos e subjetivos), à qualidade subjetiva do sono e ao funcionamento durante o dia (sono reparador), sem afetar a vigília diurna. Não foi observada nenhuma modificação no padrão de sono nem nenhum efeito na duração do sono REM.<sup>1,2</sup> Seu uso é indicado, principalmente, para o tratamento de curto prazo da insônia primária em pacientes com idade igual ou superior a 55 anos em monoterapia. Costuma apresentar bom perfil de tolerabilidade e apresenta poucos efeitos colaterais.<sup>1,2</sup> A dose recomendada da melatonina de liberação prolongada é de 1 cp de 2 mg 1 a 2 horas antes de dormir e após as refeições, devendo ser mantida por um período máximo de 13 semanas.<sup>3</sup>

A melatonina também é usada no tratamento do *jet lag*, um distúrbio que acomete viajantes, em doses de 0,5 a 5 mg, especialmente quando foram cruzados 5 ou mais fusos horários. Quanto mais fusos horários forem atravessados, maior a chance de ser efetiva. Nesse caso, também a ingestão do medicamento deve ocorrer próximo ao horário em que se deseja dormir no destino (22h00-24h00).<sup>4</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Acredita-se que a atividade da melatonina nos receptores MT1, MT2 e MT3 contribua

para suas propriedades promotoras do sono, uma vez que esses receptores (sobretudo o MT1 e o MT2) estão envolvidos na regulação dos ritmos circadianos e na regulação do sono. Devido ao papel que a melatonina desempenha na regulação do sono e do ritmo circadiano, e à diminuição, em função da idade, da produção endógena de melatonina, esta pode melhorar de maneira eficaz a qualidade do sono, sobretudo em pacientes com mais de 55 anos que sofram de insônia primária.<sup>1-3</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* artralgia, cefaleia, dores nas costas, fadiga, nasofaringite.

*Menos comuns:* aftas orais, agitação psicomotora, alterações laboratoriais (hipertrigliceridemia, hipocalcemia, hiponatremia, leucopenia, provas de função hepática alteradas, trombocitopenia), ansiedade, astenia, boca seca, dermatite, dor abdominal, enxaqueca, ganho de peso, HAS, insônia, irritabilidade, letargia, náusea, nervosismo, pesadelos, prurido, sonhos bizarros, sonolência, sudorese noturna, tontura.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ insônia primária em pacientes com idade igual ou superior a 55 anos;<sup>1,2</sup>
- ▶ *jet lag*.<sup>4</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ melhora do padrão do sono e do comportamento diurno em crianças com transtornos do neurodesenvolvimento;<sup>5,6</sup>
- ▶ insônia inicial em crianças e adolescentes com TDAH;<sup>7</sup>
- ▶ insônia crônica em crianças;<sup>8</sup>
- ▶ *delirium* em pacientes idosos;<sup>9</sup>

- ▶ fibromialgia;<sup>10</sup>
- ▶ câncer;
- ▶ enxaqueca.



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTA**

Hipersensibilidade à melatonina ou a um dos excipientes.

## RELATIVA

IR ou hepática.



## INTOXICAÇÃO

Não há casos de *overdose* notificados. A melatonina foi administrada em doses diárias de 5 mg em ensaios clínicos durante 12 meses, sem alterar significativamente a natureza das reações adversas. A administração de doses diárias de até 300 mg tem sido referida na literatura, sem causar reações adversas clinicamente significativas. Espera-se que ocorra certa sonolência em caso de *overdose*. Não é necessário nenhum tratamento especial.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS



## **GRAVIDEZ**

Não existem dados clínicos sobre gestações expostas à melatonina. Os estudos com animais não indicam nenhum efeito nefasto direto ou indireto no que diz respeito à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal. A administração oral de melatonina a fêmeas grávidas de ratos e coelhos não provocou efeitos adversos na prole. Foi detectado um pequeno efeito no crescimento pós-natal e na viabilidade em ratos apenas com doses muito elevadas, equivalentes a aproximadamente 2.000 mg/dia para seres humanos. Tendo em vista a falta de dados clínicos, não é recomendada a utilização em gestantes e em mulheres que pretendem engravidar.

## **LACTAÇÃO**

A melatonina endógena é excretada no leite materno humano. Dessa forma, espera-se que a melatonina exógena seja provavelmente secretada para o leite humano. Existem dados em modelos animais, incluindo roedores, ovinos, bovinos e primatas, que indicam a transferência materna de melatonina para o feto através da placenta ou pelo leite. Assim, o aleitamento não é recomendado a mulheres que estejam em tratamento com melatonina.

## **CRIANÇAS**

Não existem dados disponíveis suficientes sobre a segurança e a eficácia da melatonina em indivíduos de 0 a 18 anos de idade.

## IDOSOS

A absorção de melatonina por VO é total nos adultos e poderá diminuir até 50% nos idosos. O metabolismo da melatonina diminui com a idade.



## PRECAUÇÕES

1. O efeito da IR na farmacocinética da melatonina não foi estudado. Deve-se ter cautela na administração do fármaco a esses pacientes.
2. Evitar o uso da melatonina em pacientes com epilepsia e usando varfarina.<sup>8</sup>
3. Pacientes com insuficiência hepática apresentam níveis séricos acentuadamente elevados de melatonina durante as horas do dia com luz, devido à depuração reduzida do fármaco nesses indivíduos. Por esse motivo, não é recomendada a utilização de melatonina a pacientes com insuficiência hepática.
4. A melatonina pode provocar sonolência, e seus efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Assim, o medicamento deverá ser utilizado com precaução caso esse efeito possa colocar em risco a segurança.
5. Não existem dados clínicos sobre a utilização de melatonina em indivíduos com doenças autoimunes. Por esse motivo, não se recomenda a utilização do fármaco a esses indivíduos.
6. O cp do medicamento contém lactose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar esse medicamento.

## REFERÊNCIAS

1. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. PLoS One. 2013;17;8(5):e63773. PMID [23691095]
2. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. J Gen Intern Med. 2005;20(12):1151-8. PMID [16423108]
3. European Medicines Agency [Internet]. Melatonin. c2015 [capturado em 16 jan

2015]. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu>

4. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD001520. PMID [12076414]
5. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(9):783-92. PMID [21518346]
6. Appleton RE, Jones AP, Gamble C, Williamson PR, Wiggs L, Montgomery P, et al. The use of melatonin in children with neurodevelopmental disorders and impaired sleep: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study (MENDS). *Health Technol Assess*. 2012;16(40):i-239. PMID [23098680]
7. Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, Rea KJ, Freeman RD. Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(5):512-9. PMID [16670647]
8. Smits MG, Nagtegaal EE, van der Heijden J, Coenen AM, Kerkhof GA. Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol*. 2001;16(2):86-92. PMID [11292231]
9. Chakraborti D, Tampi DJ, Tampi RR. Melatonin and melatonin agonist for delirium in the elderly patients. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2014;18. PMID [24946785]
10. Hussain SA, Al-Khalifa II, Jasim NA, Gorial FI. Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. *J Pineal Res*. 2011;50(3):267-71. PMID [21158908]



# MEMANTINA



**ALOIS**  
10 mg



**EBIX**  
10 mg



**HEIMER**  
10 mg

## **ALOIS (LAB. APSEN)**

- ▶ Caixas com 15, 30, 50, 60 ou 120 comprimidos sulcados de 10 mg.

## **CLOMENAC (LAB. ACTAVIS)**

► Embalagens com 7, 15, 30 ou 60 comprimidos de 10 mg.



## **CLORIDRATO DE MEMANTINA (LAB. ACTAVIS)**

- ▶ Embalagens com 15, 30 ou 60 comprimidos de 10 mg.

## **CLORIDRATO DE MEMANTINA (LAB. APSEN)**

► Embalagens com 30 ou 60 comprimidos de 10 mg.

## **CLORIDRATO DE MEMANTINA (LAB. EUROFARMA)**

► Embalagens com 30 ou 60 comprimidos de 10 mg.

## **CLORIDRATO DE MEMANTINA (LAB. TEUTO)**

► Embalagens com 30, 60 ou 500 comprimidos de 10 mg.

## **EBIX (LAB. LUNDBECK)**

- Embalagens com 7, 14, 28 ou 56 comprimidos sulcados de 10 mg.

## **HEIMER (LAB. EUROFARMA)**

- ▶ Embalagens com 15, 30 ou 60 comprimidos de 10 mg.

## **MEMONTIL (LAB. WYETH)**

- ▶ Embalagens com 10, 20, 30 ou 60 comprimidos de 10 mg.

## **ZIDER (LAB. LIBBS)**

► Embalagens com 15, 30 ou 60 comprimidos de 10 mg.



### **FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR**

A memantina é completamente absorvida após a administração oral, não sendo afetada por alimentos. O tempo para atingir a concentração plasmática máxima é de 3 a 8 horas. A farmacocinética é linear na faixa de 10 a 40 mg/dia. No estado de equilíbrio, os níveis plasmáticos situam-se na faixa de 70 a 150 ng/mg a 20 mg/dia, com variações interindividuais substanciais. A ligação às proteínas plasmáticas é de 45%. Não inibe nem induz os sistemas enzimáticos CYP450 e, portanto, tem pouca propensão a causar interações medicamentosas. A eliminação da memantina e de seus metabólitos ocorre predominantemente por via renal. A meia-vida de eliminação é de 60 a 100 horas.<sup>1</sup>

Em pacientes com função renal ligeiramente comprometida, não é necessária a redução da dose. Em pacientes com prejuízo de moderado a grave da função renal, recomenda-se a redução da dose para 10 mg/dia. A portadores de IR grave, não se recomenda o uso do fármaco. Não há estudos sobre o uso da memantina na insuficiência hepática grave.<sup>1</sup>

A dose diária máxima é de 20 mg. Para chegar a essa dose, o tratamento deve ser iniciado com 5 mg diários (1/2 cp pela manhã) durante a primeira semana; 10 mg/dia na segunda semana (1/2 cp 2 vezes ao dia); e 15 mg/dia na terceira semana (1 cp pela manhã e 1/2 cp à noite). Da quarta semana em diante, o tratamento continua com a dose de manutenção recomendada de 20 mg/dia (1 cp 2 vezes ao dia).<sup>1</sup> Um estudo duplo-cego randomizado mostrou segurança e eficácia no uso de 20 mg em uma dose diária.<sup>2</sup>



### **FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO**

A memantina é um antagonista não competitivo dos receptores NMDA de afinidade



moderada e voltagem-dependente. A atividade antagonista NMDA fraca pode prevenir a neurotoxicidade excitatória causada pelo glutamato sem interferir nas ações fisiológicas desse aminoácido sobre a memória e o aprendizado.<sup>3</sup> A memantina também pode melhorar a cognição pela ativação de neurônios histamínicos.<sup>4</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* alucinações, cansaço, cefaleia, tontura.

*Menos comuns:* agressividade, ansiedade, aumento da libido, cistite, constipação, diarreia, dispneia, dor lombar, ganho de peso, hipertonia, incontinência urinária, síndrome de Stevens-Johnson, sonolência, tosse, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ transtorno neurocognitivo maior (demência) devido à doença de Alzheimer de intensidade moderada a grave;<sup>5</sup>
- ▶ transtorno neurocognitivo maior (demência) devido à doença de corpúsculos de Lewy.<sup>5</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ sintomas motores na DP;<sup>6</sup>
- ▶ adjuvante aos estabilizadores do humor no TB;<sup>7</sup>
- ▶ adjuvante aos antidepressivos no TOC;<sup>8</sup>
- ▶ TEPT.<sup>8</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- Pacientes com conhecida hipersensibilidade à memantina ou a outros componentes da formulação.



## INTOXICAÇÃO

A ingestão oral de até 400 mg por um paciente com história de tentativa de suicídio causou efeitos no SNC (inquietação, sintomas psicóticos, convulsões, sonolência, estupor e inconsciência); contudo, não evoluiu para morte e teve recuperação completa. O tratamento deve ser sintomático e de suporte, com lavagem gástrica e uso de carvão ativado.<sup>1</sup> A plasmaférese mostrou-se eficaz no manejo da intoxicação.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Nenhum dado clínico sobre exposição à memantina na gravidez está disponível. Estudos com animais indicam potencial para redução de crescimento intrauterino em níveis que são idênticos ou ligeiramente superiores aos da exposição humana.<sup>1</sup> O risco potencial para humanos é desconhecido. Categoria B da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Não se sabe se a memantina é excretada no leite materno, mas, considerando a lipofilia da substância, essa possibilidade existe. Mulheres sob uso de memantina não devem amamentar.<sup>1</sup>

## **CRIANÇAS**

A segurança e a eficácia em crianças e em adolescentes não foram estabelecidas.<sup>1</sup> Ensaio clínico aberto, com amostras pequenas, com crianças com transtornos globais do desenvolvimento e com TDAH não evidenciaram efeitos adversos graves.<sup>9,10</sup>

## IDOSOS

O medicamento é geralmente utilizado por essa população. As doses e os efeitos adversos relatados anteriormente foram descritos para essa faixa etária.



## LABORATÓRIO

A memantina não causa nenhuma anormalidade metabólica ou laboratorial clinicamente significativa nem afeta os sinais vitais e os padrões de ECG. Recomenda-se dosagem sérica de creatinina antes do início do tratamento.



## PRECAUÇÕES

1. Recomenda-se cautela no uso em pessoas com epilepsia.<sup>1</sup>
2. O uso concomitante de antagonistas NMDA que agem no mesmo receptor que a memantina, como a amantadina, a cetamina e o dextrometorfano, deve ser evitado.<sup>1</sup>
3. Os pacientes devem ser monitorados se o pH da urina estiver ou se tornar alcalino, visto que a eliminação renal pode ser reduzida, aumentando a concentração sérica do fármaco. Isso pode ocorrer em pacientes que mudam drasticamente a dieta ou usam grandes quantidades de tampões gástricos alcalinizantes ou, ainda, na acidose tubular renal ou em infecções graves do sistema urinário por bactérias do gênero *Proteus*.<sup>1</sup>
4. Pacientes com IAM recente, ICC descompensada e hipertensão descontrolada devem ser monitorados, uma vez que foram excluídos da maioria dos estudos com memantina.<sup>1</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Ebix™: cloridrato de memantina [Internet]. Rio de Janeiro: Lundbeck; c2010

[capturado 11 em fev 2015]. Disponível em: [www.helpsaude.com/Remedio/Ebix](http://www.helpsaude.com/Remedio/Ebix).

2. Jones RW, Bayer A, Inglis F, Barker A, Phul R. Safety and tolerability of once-daily versus twice-daily memantine: a randomized, double-blind study in moderate to severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(3):258-62. PMID [17243195]
3. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19(2):CD003154. PMID [16625572]
4. Motawaj M, Burbán A, Davenas E, Arrang JM. Activation of brain histaminergic neurotransmission: a mechanism for cognitive effects of memantine in Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011; 336(2):479-87. PMID [21057059]
5. O'Brien JT, Burns A, BAP Dementia Consensus Group. Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2011;25(8):997-1019. PMID [21088041]
6. Moreau C, Delval A, Tiffreau V, Defebvre L, Dujardin K, Duhamel A, et al. Memantine for axial signs in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(5):552-5. PMID [23077087]
7. Koukopoulos A, Serra G, Koukopoulos AE, Reginaldi D, Serra G. The sustained mood-stabilizing effect of memantine in the management of treatment resistant bipolar disorders: findings from a 12-month naturalistic trial. *J Affect Disord*. 2012;136(1-2):163-6. PMID [22030128]
8. Sani G, Serra G, Kotzalidis GD, Romano S, Tamorri SM, Manfredi G, et al. The role of memantine in the treatment of psychiatric disorders other than the dementias: a review of current preclinical and clinical evidence. *CNS Drugs*. 2012;26(8):663-90. PMID [22784018]
9. Chez MG, Burton Q, Dowling T, Chang M, Khanna P, Kramer C. Memantine as adjunctive therapy in children diagnosed with autistic spectrum disorders: an observation of initial clinical response and maintenance tolerability. *J Child Neurol*. 2007;22(5):574-9. PMID [17690064]
10. Findling RL, McNamara NK, Stansbrey RJ, Maxhimer R, Periclou A, Mann A, et al. A pilot evaluation of the safety, tolerability, pharmacokinetics, and effectiveness of memantine in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder combined type. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;17(1):19-33. PMID [17343551]



# METADONA

## MYTEDOM (LAB. CRISTÁLIA)

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 5 ou 10 mg;
- ▶ caixas com 10 ampolas de 1 mL a 10 mg/mL.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A metadona é rapidamente absorvida por VO, alcançando concentrações plasmáticas em 30 minutos, e o pico, em 4 horas. A taxa de ligação às proteínas plasmáticas é de 85%, e a biodisponibilidade oral é de 90%. A metadona tem duração média de ação de 24 a 36 horas. É metabolizada no fígado pelo sistema do citocromo P450. A excreção ocorre por via renal e biliar, sendo alguma quantidade eliminada sem metabolização. Seus metabólitos são inativos. A eliminação é mais lenta em mulheres.

A metadona é utilizada no tratamento da dependência de opioides para desintoxicação e terapia de manutenção.<sup>1-4</sup> Além disso, é um analgésico potente, que também pode ser utilizado tanto no tratamento da dor oncológica<sup>5</sup> quanto no tratamento da dor não oncológica.<sup>6</sup>

Na síndrome de abstinência de opioides, como a heroína, a dose de metadona varia de acordo com a intensidade dos sintomas de privação (diarreia, coriza, lacrimejamento, dores musculares). Pode-se iniciar com 10 mg até alcançar um total de 15 a 50 mg/dia VO, com a estabilização do quadro em torno de 24 a 48 horas. Segue-se diminuição gradual da dose em torno de 5 mg/dia, até que não seja mais necessária essa substituição (pelo alívio dos sintomas de abstinência). O uso IM deve ser feito apenas em pacientes impossibilitados de ingerir o medicamento na mesma dose recém-descrita. A completa desintoxicação pode durar de 7 a 14 dias.<sup>4</sup> No tratamento de



manutenção para dependentes de opioides com metadona, as doses variam de 60 a 120 mg/dia VO. Um esquema preconizado é o de iniciar com 30 mg/dia VO com possibilidade de uma dose extra de 10 mg se ocorrerem sintomas de privação. Na continuação do tratamento, aumenta-se 10 mg a cada 2 ou 3 dias até se alcançar a dose ótima para a manutenção. Nesse tipo de tratamento, as doses do medicamento são supervisionadas pela equipe técnica para evitar o abuso, a comercialização e o uso ilícito.<sup>4</sup>

A metadona é um analgésico potente para o alívio da dor, e sua dose deve ser ajustada de acordo com a gravidade do quadro e a resposta do paciente. Pode ser necessário exceder a dosagem habitual recomendada nos casos de dor aguda intensa ou em pacientes com tolerância aos seus efeitos. Nos quadros dolorosos, pode ser utilizada nas doses de 2,5 a 10 mg a cada 3 a 4 horas. Para uso crônico, a dose e o intervalo das administrações devem ser ajustados de acordo com a resposta do paciente.<sup>5,6</sup>

O uso da metadona no Brasil está restrito aos pacientes internados em hospitais psiquiátricos e àqueles internados para tratamento em clínicas de dependência de substâncias e hospitais gerais.<sup>4</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A metadona é um agonista opioide sintético (10 vezes mais potente que a morfina) e um antagonista do receptor NMDA e produz efeitos como sedação e analgesia. Uma das principais vantagens da metadona é que ela alivia a fissura por narcótico, que é a principal razão para recaída. Ela também bloqueia vários efeitos da heroína, reforçando, assim, a abstinência. Na síndrome de abstinência de opioides, a metadona é um fármaco de escolha para substituição, devido à meia-vida longa e à facilidade de uso (apresentações oral e injetável), o que permite uma desintoxicação tranquila e segura.<sup>4</sup> Nos programas de reabilitação para pacientes dependentes de opioides, a metadona age como um substituto para a droga de abuso, a heroína, enquanto o paciente recebe também intervenções psicossociais associadas, com algumas vantagens, como a redução do uso de opioides ilícitos, da criminalidade, da morbidade e da mortalidade relacionadas à dependência de droga injetável, inclusive infecção por HIV, etc.<sup>4</sup>

Seu emprego para o tratamento da dor deve-se ao fato de ser um agonista opioide com

grande potencial analgésico, equivalente ao da morfina, superior a esta pela meia-vida mais longa. É utilizada em casos refratários aos analgésicos não opioides.<sup>5,6</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* dependência, depressão respiratória, *delirium*, náusea, sedação, sudorese e tontura.

*Menos comuns:* agitação, anorexia, boca seca, bradicardia, cefaleia, constipação, desmaio, desorientação, disforia, distúrbios visuais, edema, erupção cutânea, euforia, fraqueza, impotência, insônia, palpitação, prurido, redução da libido, retenção urinária, rubor facial, síncope, trombocitopenia e urticária.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ desintoxicação de dependentes de opioides;<sup>2-4</sup>
- ▶ programa de tratamento de dependentes de heroína (terapia de manutenção com metadona).<sup>2-4</sup>
- ▶ tratamento da dor (refratária aos analgésicos não opioides).<sup>1,5,6</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade ao medicamento;

- ▶ insuficiência respiratória grave;
- ▶ suspeita ou confirmação de íleo paralítico.



## INTOXICAÇÃO

Os sintomas de intoxicação caracterizam-se por miose, depressão respiratória, coma e relaxamento muscular, podendo progredir para hipotensão, apneia, bradicardia e óbito.

O tratamento é feito com um antagonista opioide, a naloxona, que, por apresentar meia-vida menor do que a da metadona, deve ser administrada em doses repetidas ou até mesmo em infusão IV contínua. É importante manter as vias aéreas permeáveis. Oxigênio, líquidos IV, vasopressores e outras medidas de suporte devem ser utilizados conforme a necessidade.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## GRAVIDEZ

A utilização da metadona associada a serviços psicossociais e monitoração obstétrica regular é considerada o cuidado padrão para o tratamento da dependência de opioides durante a gravidez. Não há riscos teratogênicos conhecidos. Sua administração, entretanto, está associada a peso baixo ao nascer e perímetro cefálico menor, além de a síndrome de abstinência neonatal, caracterizada por tremor, choro alto, hipertonia, dificuldades de sono e alimentação, bocejos, escoriações na pele e, em casos mais graves, convulsões e até morte.<sup>7,8</sup>

Nos programas de manutenção com metadona, devem ser avaliados o risco e o benefício do emprego em gestantes. O uso da metadona durante a gravidez deve ser na menor dose eficaz, e não deve ser tentada sua descontinuação durante esse período. A metadona é metabolizada de forma mais rápida no terceiro trimestre, podendo ser necessária a utilização de doses mais altas.<sup>7,8</sup> É sugerida a aplicação de 2 doses diárias de metadona, para evitar sedação e a síndrome de abstinência no feto. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

As concentrações de metadona no leite materno são baixas e permanecem estáveis ao longo do tempo. Em estudos recentes, concluiu-se que o aleitamento é compatível com o uso de metadona pela mãe, independentemente da dose utilizada.<sup>8</sup>

## **CRIANÇAS**

A segurança e a eficácia da metadona não foram adequadamente avaliadas em pacientes com menos de 18 anos. A ingestão acidental por uma criança pode causar depressão respiratória e morte. Ela tem sido utilizada na prevenção de abstinência de opioides em crianças (que receberam morfina) internadas em UTIs.<sup>9</sup>

## **IDOSOS**

Deve ser usada com cautela em idosos, especialmente os debilitados. Em geral, a dose inicial deve ser mais baixa, tendo em vista o declínio de função cardíaca, hepática ou renal frequentemente observado nessa população.



## **LABORATÓRIO**

Em casos raros, a suspensão da metadona pode ocasionar trombocitopenia reversível. Pode causar também hipocalcemia e hipomagnesemia. O uso desse medicamento está associado ao aumento do intervalo QTc no ECG.



## **PRECAUÇÕES**

1. A metadona pode causar dependência química. Portanto, deve ser tomado cuidado especial em pacientes com dor crônica, que precisam fazer uso prolongado desse medicamento.
2. Deve ser usada com cuidado em pacientes que estejam utilizando substâncias depressoras do SNC, devido ao risco de depressão respiratória.
3. Utilizar com restrição em portadores de DPOC, devido ao risco de depressão respiratória.
4. Deve-se ter cuidado especial em pacientes com lesão craniana associada ao aumento da pressão intracraniana, pois a metadona pode agravar esses quadros, mascarando o curso da doença.
5. Em caso de uso prolongado da metadona, fazer a retirada lenta e gradual, para minimizar o risco de síndrome de abstinência. A interrupção abrupta da metadona desencadeia sintomas de abstinência em 3 a 4 dias, os quais costumam atingir um pico de intensidade em 6 dias. Incluem fraqueza, ansiedade, insônia, anorexia, mal-estar epigástrico, cefaleia, sudorese e ondas de frio e calor. É possível

também a ocorrência de uma síndrome de abstinência atenuada, caracterizada por inquietação e insônia.

6. A metadona, por ser um medicamento depressor do SNC, pode prejudicar o desempenho motor e psíquico, acarretando prejuízo em tarefas como dirigir veículos e operar máquinas.
7. Devido à sua longa duração, a metadona não é recomendada para analgesia obstétrica, pois aumenta o risco de depressão respiratória neonatal.
8. Os pacientes sob uso de metadona devem ser orientados a procurar ajuda médica imediatamente em caso de sintomas sugestivos de arritmia (palpitação, tontura ou síncope).
9. Tendo em vista que a metadona pode prolongar o intervalo QT corrigido e levar a arritmias cardíacas como *torsades de pointes*, recomenda-se que todos os pacientes realizem um ECG antes do início do tratamento, após 30 dias e anualmente. Deve-se ter cuidado especial com pacientes que fazem uso de doses elevadas e naqueles com múltiplos fatores de risco para aumento do intervalo QTc, tais como história familiar de síndrome de QT longo, morte súbita cardíaca precoce ou depleção eletrolítica. Pacientes em uso concomitante de outras substâncias que aumentem o intervalo QT ou que aumentem as concentrações da metadona também devem ser cuidadosamente monitorados. Uma metanálise recente sobre o tema não chegou a uma conclusão a respeito da efetividade das estratégias de rastreamento com ECG na prevenção de morbidade/mortalidade cardíaca nesses pacientes, uma vez que nenhum estudo satisfaz os critérios de qualidade dessa revisão.<sup>10</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Fredheim OM, Moksnes K, Borchgrevink PC, Kaasa S, Dale O. Clinical pharmacology of methadone for pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52(7):879-89. PMID [18331375]
2. Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ferroni E, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD003409. PMID [23450540]
3. Meader N. A comparison of methadone, buprenorphine and alpha(2) adrenergic agonists for opioid detoxification: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2010;108(1-2):110-4. PMID [20074867]
4. Baltieri DA, Strain E, Dias JC, Scivoletto S, Malbergier A, Nicastri S, et al.



Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opioides no Brasil. Rev Bras Psiquiatr. 2004;26(4):259-69. PMID [15729461]

5. Nicholson AB. Methadone for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (4):CD003971. PMID [17943808]

6. Chou R. 2009 Clinical Guidelines from the American Pain Society and the American Academy of Pain Medicine on the use of chronic opioid therapy in chronic non-cancer pain. What are the key messages for clinical practice? Pol Arch Med Wewn. 2009;119(7-8):469-77. PMID [19776687]

7. Young JL, Martin PR. Treatment of opioid dependence in the setting of pregnancy. Psychiatr Clin North Am. 2012;35(2):441-60. PMID [22640765]

8. Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM clinical protocol #21: guidelines for breastfeeding and the drug-dependent woman. Breastfeed Med. 2009;4(4):225-9. PMID [19835481]

9. Jeffries SA, McGloin R, Pitfield AF, Carr RR. Use of methadone for prevention of opioid withdrawal in critically ill children. Can J Hosp Pharm. 2012;65(1):12-8. PMID [22479107]

10. Pani PP, Trogu E, Maremmanni I, Pacini M. QTc interval screening for cardiac risk in methadone treatment of opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev. 2013;6:CD008939. PMID [23787716]



# METILFENIDATO



**RITALINA**

10 mg



**RITALINA LA**

30 mg

## **CONCERTA (LAB. JANSSEN-CILAG)**

► Caixas com 30 comprimidos de 18, 36 ou 54 mg.

## **RITALINA (LAB. NOVARTIS)**

- ▶ Caixas com 20 ou 60 comprimidos sulcados de 10 mg.

## **RITALINA LA (LAB. NOVARTIS)**

► Caixas com 30 cápsulas de 10, 20, 30 ou 40 mg.



### **FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR**

O metilfenidato é um estimulante do SNC, derivado da piperidina e estruturalmente similar à anfetamina. Sua absorção por VO é rápida e praticamente total, sendo alterada, em sua velocidade, pela ingestão de alimentos, mas não em relação à quantidade absorvida. Sua eficácia não é alterada pela alimentação. Após a absorção, o metilfenidato sofre o processo de hidrólise estereosseletiva pela carboxilesterase (CES1A1) principalmente no fígado e no TGI. A maior extensão do metabolismo ocorre em nível extracelular, sendo a principal via metabólica a desesterificação (70%). Seu maior metabólito é o ácido ritalínico, que é farmacologicamente inativo. Também é substrato e ao mesmo tempo um inibidor fraco da CYP 2D6. Em 48 a 96 horas, aproximadamente 97% do fármaco é excretado pela urina, e 3%, pelas fezes. A porcentagem de metilfenidato que se liga a proteínas plasmáticas é baixa (em torno de 15%), cruzando rapidamente a barreira hematoencefálica. O efeito clínico é percebido de 15 a 30 minutos após a ingestão, e o pico plasmático ocorre em torno de 2 horas depois. Sua meia-vida é de 3 horas, mas o efeito costuma durar ao redor de 4 horas.<sup>1</sup>

É um medicamento principalmente utilizado para o tratamento dos sintomas do TDAH. As dosagens costumam ser entre 0,4 e 1,3 mg/kg/dia em 2 a 3 tomadas (dose média de 0,7 mg/kg/dia), com efeito dose-dependente, mas quantidades mais altas estão associadas, em geral, a um pior perfil de efeitos colaterais e maior risco de interrupção do tratamento. Normalmente se começa com 5 mg, 1 ou 2 vezes ao dia, aumentando-se 5 a 10 mg por semana. Durante a titulação do metilfenidato, as doses devem ser gradualmente aumentadas até que não haja mais melhora clínica do TDAH, tendo cuidado para que os efeitos colaterais mantenham-se toleráveis. O medicamento deve ser descontinuado se não houver resposta após 1 mês de uso.<sup>2</sup>

Recomenda-se administrar a última dose até as 18 horas, para evitar insônia; entretanto, na ausência desse sintoma colateral, o uso do fármaco deve ser feito conforme a necessidade do paciente.<sup>3</sup> Em adultos, a necessidade de tomar o medicamento após as 18 horas não é incomum, e há estudos evidenciando que muitas vezes ocorre melhora na

qualidade do sono em pacientes com TDAH.

Formulações de liberação prolongada têm mostrado eficácia similar ao do metilfenidato de liberação imediata nos estudos com crianças, adolescentes e adultos. Essas formulações são usadas em dose única diária, o que favorece a adesão terapêutica.<sup>2,4</sup>

O cp de Concerta, que utiliza o sistema OROS, foi concebido para que uma única administração pela manhã liberasse metilfenidato em 2 fases: uma inicial, de liberação imediata, a partir do revestimento externo do cp, proporcionando rápida concentração plasmática máxima, seguida por liberação osmoticamente controlada, a partir do núcleo do cp. Os cp contêm um orifício perfurado a *laser* para a liberação do fármaco. Aproximadamente 22% do medicamento concentra-se no revestimento externo, de liberação rápida. O restante do metilfenidato está contido no núcleo do cp, sendo lentamente liberado durante 12 horas. Os cp de Concerta devem ser ingeridos inteiros, com a ajuda de líquidos, e não devem ser mastigados, divididos ou amassados.<sup>4</sup>

A Ritalina LA, cuja formulação apresenta absorção esferoidal por VO (sistema SODAS), permite que 50% do medicamento (formulados como grânulos de liberação imediata) seja logo liberado por esse meio, fornecendo um rápido início de ação, e que os 50% restantes (formulados como grânulos entéricos revestidos de liberação prolongada) sejam liberados 4 horas depois da administração, possibilitando uma única tomada diária.<sup>4</sup>

Estudos comparativos não demonstraram diferença em nível de eficácia entre as duas drogas de longa ação, sendo os critérios de escolha entre as duas associados a preferências individuais do paciente.

O uso do metilfenidato por curto prazo não costuma desencadear efeitos colaterais graves.<sup>5</sup> A maioria dos efeitos colaterais é manejável, e em geral não é necessário interromper o uso. O metilfenidato está associado a aumento modesto na média dos níveis pressóricos (cerca de 3 mmHg na PAS e na PAD) e da frequência cardíaca (aumento de cerca de 5 bpm) no uso por curto prazo (estudos entre 1 e 12 semanas), mas, como podem ocorrer variações individuais mais amplas, a frequência cardíaca e os níveis pressóricos devem ser monitorados antes e a cada 6 meses de tratamento.<sup>5</sup> Há menos informação sobre seu uso por períodos longos, embora o número de efeitos colaterais graves relatados nessas situações também seja baixo. Um estudo de 33 anos de seguimento (dos 8 aos 41 anos) não encontrou relação do uso do metilfenidato com cardiopatias nem com mortes por outras doenças.

Como existe a possibilidade de os sintomas do TDAH diminuírem com o passar do

tempo, alguns algoritmos farmacológicos sugerem a reavaliação dos sintomas pelo menos a cada 12 meses de tratamento em crianças e em adultos. Como a retirada do metilfenidato pode ser acompanhada de fadiga, depressão e hiperatividade de rebote, sugere-se que ela seja feita de maneira gradual.

O risco do uso não terapêutico do metilfenidato aumentou nos últimos anos. É comum os pacientes serem interpelados por amigos que solicitam o medicamento (54% dos pacientes recebem esse tipo de pedido), bem como ocorrer uso pelo próprio paciente com outros fins que não o tratamento. Por isso, é importante o controle por parte do médico da quantidade de medicamento prescrita.<sup>5</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O metilfenidato inibe a recaptação da dopamina e da noradrenalina, aumentando a concentração desses neurotransmissores na fenda sináptica. Também é um liberador de dopamina dos neurônios pré-sinápticos, mecanismo que o diferencia dos antidepressivos em termos de rapidez do início dos efeitos e de potência dos fármacos. Exerce, ainda, algum bloqueio sobre a enzima MAO. O resultado é a estimulação de várias regiões do SNC e, em particular, do sistema reticular ativador ascendente, produzindo ativação do córtex e aumento do nível de alerta.<sup>6</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* boca seca, diminuição do apetite, nervosismo, cefaleia, labilidade do humor, tristeza, perda de peso, insônia, taquicardia, tontura, náusea, agitação.

*Menos comuns:* abstinência, AVC, alopecia, alucinações, anemia, angina, anorexia, ansiedade, arritmia, arterite cerebral, artralgia, aumento das transaminases, bruxismo, câibras, comportamento obsessivo-compulsivo, constipação, convulsões, coreoatetose, *delirium*, dependência, depressão, dermatite esfoliativa, diarreia, diminuição da libido,

discinesia, DE, dismenorreia, dispepsia, dispneia, distúrbio de acomodação visual, dor abdominal, dor torácica, eritema multiforme, estado confusional, euforia, fadiga (na retirada), faringite, febre, fenômeno de Raynaud, hipertensão arterial, hiperatividade, hiperidrose, hipertermia, hipervigilância, inquietude, irritabilidade, letargia, leucopenia, mania, palpitações, pancitopenia, parestesias, pesadelos, priapismo (raro), prurido, *rash* cutâneo, retardo do crescimento, rinite, SNM (muito rara), sonolência (na retirada), psicose, tiques, tremores, trombocitopenia, urticária, vasculite necrosante, visão borrada, vômito, xeroftalmia.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ TDAH em crianças, adolescentes e adultos;<sup>2,4,5</sup>
- ▶ sonolência excessiva diurna na narcolepsia.<sup>7</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ depressão em idosos (como adjuvante ao tratamento);
- ▶ depressão em pacientes com doença física (aids, neoplasias, doença vascular cerebral, cardiopatia, DP, etc.);
- ▶ depressão refratária (como adjuvante ao tratamento);
- ▶ depressão em pacientes com TB;
- ▶ fadiga relacionada a câncer, sarcoidose e DP;
- ▶ reabilitação cognitiva após ECT;
- ▶ sintomatologia da demência de Alzheimer.



## CONTRAINDICAÇÕES



## **ABSOLUTAS**

- ▶ Hipersensibilidade ao fármaco;
- ▶ agitação;
- ▶ glaucoma;
- ▶ uso concomitante de IMAO (ou antes de 14 dias da retirada);
- ▶ arritmia cardíaca grave;
- ▶ angina de peito;
- ▶ hipertensão grave;
- ▶ IAM recente.

## RELATIVAS

- ▶ Discinesias, tiques, transtorno de Tourette;
- ▶ estados de ansiedade e tensão;
- ▶ hipertireoidismo;
- ▶ FEO;
- ▶ epilepsia;
- ▶ mania;
- ▶ psicose.



## INTOXICAÇÃO

A intoxicação se caracteriza por um quadro de hiperatividade simpática (hipertensão, midríase, tremores, taquicardia e hipertermia), podendo ser acompanhada, ainda, por psicose ou *delirium* com irritabilidade, ideias delirantes paranoides e comportamento violento. Podem ocorrer, raramente, convulsões do tipo grande mal. A maioria dos casos de *overdose* é de gravidade moderada, mas casos de morte foram registrados.

## MANEJO

- ▶ Manejo de suporte com foco na interrupção da síndrome simpaticomimética.
- ▶ BZDs são o tratamento de primeira linha. Pode-se utilizar diazepam VO ou IV, dependendo do caso. Sugere-se começar com pequenas doses e ir aumentando de acordo com a necessidade.
- ▶ Em caso de agitação não responsiva aos BZDs e de *delirium*, pode-se administrar APs sedativos, pois são, ao mesmo tempo, bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos e dopaminérgicos. Ao usar essas substâncias, deve-se ter atenção ao risco de diminuir o limiar convulsivante e de precipitar arritmias cardíacas.
- ▶  $\beta$ -bloqueadores (propranolol) têm sido utilizados, no entanto, devido à estimulação  $\alpha$ -adrenérgica sem efeito oposto periférico, podem ocorrer vasoconstrição e hipertensão grave. Caso não haja melhora com BZDs e APs, sugere-se utilizar dexmedetomidina ou propofol.
- ▶ Tratar a hipertermia com resfriamento (banhos frios).
- ▶ Adotar medidas gerais, como controle dos sinais vitais, e de proteção ao paciente.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

O metilfenidato é lipofílico: atravessa a barreira placentária. Existem informações controversas quanto ao seu potencial teratogênico; enquanto não forem esclarecidas, seu uso deve ser evitado na gravidez. Entretanto, um recente estudo de coorte de base populacional com 222 mulheres que utilizaram metilfenidato no primeiro trimestre de gestação não observou aumento no risco de malformações congênitas associadas ao metilfenidato.<sup>8</sup>

Mulheres em idade fértil devem ser avisadas sobre esse risco. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Sabe-se que a proporção de metilfenidato secretada no leite materno gira em torno de 0,7%, o que sugere baixa exposição ao feto. Entretanto, as poucas informações sobre os riscos para o bebê são oriundas de estudos com relatos de caso ou série de casos com pequeno número amostral. Devido à fragilidade desses estudos, sugere-se uma avaliação clínica cuidadosa do custo-benefício para o uso durante o período da amamentação. Usar o metilfenidato no momento da amamentação ou durante as refeições da mãe resulta em menor exposição para o bebê.

## **CRIANÇAS**

É bem estudado em crianças com mais de 6 anos. Administrar a dose imediatamente antes das situações mais críticas de dificuldades de atenção ou hiperatividade, como, por exemplo, antes de ir à escola.

A altura e o peso devem ser monitorados a cada 6 meses em crianças, pois o metilfenidato pode causar atraso temporário no crescimento durante seu uso. Caso o crescimento seja significativamente afetado pelo tratamento, períodos sem o uso do medicamento, como em feriados e fins de semana, podem ser considerados.

Embora existam estudos com populações menores de 6 anos, o uso nessa faixa etária é controverso, sendo recomendado, no TDAH, por exemplo, somente após a falha de estratégias de intervenção psicossocial.

## **IDOSOS**

É um fármaco bem tolerado no tratamento de idosos. A maioria dos efeitos colaterais é leve e remite com a descontinuação do tratamento. As doses devem ser menores do que as habituais.



## **LABORATÓRIO**

Durante o uso prolongado do metilfenidato, realizar periodicamente provas de função hepática e hemograma completo com contagem diferencial de leucócitos e de plaquetas. As anfetaminas podem elevar os níveis de corticosteroides, especialmente à noite e, portanto, interferir em dosagens urinárias de esteroides.



## **PRECAUÇÕES**

1. O metilfenidato deve ser usado com cuidado em abusadores de substâncias e dependentes químicos. Formulações de longa ação são as mais adequadas.
2. Pode agravar quadros psicóticos, glaucoma, hipertensão, hipertireoidismo, distúrbios cardiovasculares, transtornos de ansiedade, transtornos convulsivos (efeito raro), tiques e discinesias. Avaliar o paciente previamente para verificar se não é portador de uma dessas condições.
3. Antes de iniciar o uso do metilfenidato, deve ser feita uma investigação sobre história de cardiopatias, síncope ou dispneia infundada durante exercícios físicos e outros sintomas cardiovasculares. Deve ser realizado ECG se o paciente apresentar história pessoal ou familiar de cardiopatias ou apresentar exame físico alterado. É sugerida avaliação com cardiologista se for necessário o uso de metilfenidato em pacientes com miocardiopatia, arritmias graves ou outras cardiopatias significativas.
4. Verificar a frequência cardíaca e a PA antes de iniciar o metilfenidato e a cada 3

meses durante o tratamento.<sup>6</sup>

5. Relatos de morte súbita em pacientes sob uso de estimulantes para o tratamento do TDAH geraram considerável preocupação em relação aos efeitos cardiovasculares desses medicamentos. Em 2006, a FDA determinou o acréscimo de um alerta aos rótulos dos estimulantes indicando que seu uso estava contraindicado em crianças com alterações cardíacas estruturais graves, miocardiopatias e arritmias cardíacas devido ao potencial risco de vulnerabilidade adicional à ação simpaticomimética exercida por esses medicamentos. Antes do início do tratamento com metilfenidato recomenda-se uma avaliação clínica, incluindo medida de PA, frequência cardíaca, ausculta cardíaca, além de realização de anamnese e verificação de história familiar quanto eventos cardiovasculares. A presença de alterações indica a necessidade de uma avaliação complementar com cardiologista. A solicitação de um ECG em pacientes saudáveis e assintomáticos tem custo-efetividade questionável. Grandes estudos populacionais publicados recentemente, agregando dados de mais de 1 milhão de crianças e adolescentes e mais de 150 mil adultos com TDAH, não encontraram nenhuma evidência de associação entre risco cardiovascular e uso de estimulantes.<sup>9,10</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Sun Z, Murry DJ, Sanghani SP, Davis WI, Kedishvili NY, Zou Q, et al. Methylphenidate is stereoselectively hydrolyzed by human carboxylesterase CES1A1. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;310(2):469-76. PMID[15082749]
2. Institute for Health and Care Excellence (NICE). Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. London: NICE; 2008.
3. Stein MA, Blondis TA, Schnitzler ER, O'Brien T, Fishkin J, Blackwell B, et al. Methylphenidate dosing: twice daily versus three times daily. *Pediatrics*. 1996;98(4):748-56. PMID [8885956]
4. Daughton JM, Kratochvil CJ. Review of ADHD pharmacotherapies: advantages, disadvantages, and clinical pearls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(3):240-8. PMID [19242289]
5. Godfrey J. Safety of therapeutic methylphenidate in adults: a systematic review of the evidence. *J Psychopharmacol*. 2009;23(2):194-205. PMID [18515459]
6. Solanto MV. Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behav Brain Res*.



1998;94(1):127-52. PMID [9708845]

7. Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Dolenc-Groselj L, Lammers GJ, Mayer G, et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol*. 2006;13(10):1035-48. PMID [16987156]

8. Pottegård A, Hallas J, Andersen JT, Løkkegaard EC, Dideriksen D, Aagaard L, et al. First-trimester exposure to methylphenidate: a population-based cohort study. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(1):e88-93. PMID [24502866]

9. Habel LA, Cooper WO, Sox CM, Chan KA, Fireman BH, Arbogast PG, et al. ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *JAMA*. 2011;306(24):2673-83. PMID [22161946]

10. Cooper WO, Habel LA, Sox CM, Chetham TC, Arbogast PG, Cheetham TC, et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Eng J Med*. 2011;365(20):1896-904. PMID [22043968]



# MIANSERINA

**TOLVON (LAB. SCHERING-PLOUGH)**

► Caixas com 20 comprimidos de 30 mg.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A mianserina é bem absorvida por VO e sofre metabolização no fígado. É excretada pela urina e pelas fezes. Sua meia-vida é de 7 a 9 dias. Em razão de seu perfil de efeitos colaterais, é mais segura do que os ADTs em superdose.

A mianserina é um composto tetracíclico desenvolvido para ser utilizado como antialérgico, cuja ação antidepressiva foi descoberta por acaso. Os estudos iniciais demonstraram eficácia semelhante à dos ADTs no tratamento da depressão. Apresenta, entretanto, menos efeitos sobre o sistema cardiocirculatório, é praticamente livre de efeitos anticolinérgicos e é um dos antidepressivos que menos reduz o limiar convulsivante, além de ter alguma ação sedativa.

A eficácia da mianserina no tratamento da depressão foi comprovada em vários estudos clínicos em relação ao placebo e aos ADTs.<sup>1-3</sup> Em depressões resistentes aos ISRSs, a combinação destes com a mianserina aumenta as taxas de resposta.<sup>4</sup> Até o momento, é o antidepressivo com evidência mais robusta para o tratamento do TDM em pacientes com câncer.<sup>5</sup>

Ensaio clínicos pequenos e uma metanálise desses estudos demonstraram a eficácia da mianserina como terapia adjuvante aos APs na esquizofrenia, com efeito principalmente sobre os sintomas negativos.<sup>6</sup> Alguns estudos também demonstraram a eficácia da mianserina em baixas doses no tratamento da acatisia induzida por APs.<sup>7,8</sup>

A mianserina deve ser iniciada com 30 mg/dia, com aumentos graduais a cada 3 dias. A dose de manutenção é de 30 a 90 mg/dia. O medicamento pode ser administrado em doses divididas ou, preferencialmente, como dose única à noite, tendo em vista seu efeito benéfico sobre o sono.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A mianserina é um composto tetracíclico. Praticamente não tem efeito sobre a recaptação de aminas biogênicas nem atividade simpaticomimética.

Sua ação principal é a ativação do sistema noradrenérgico, predominantemente pela inibição cortical dos autorreceptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos (inibidores da liberação da noradrenalina). A ação nesses receptores também aumenta a atividade serotoninérgica ao antagonizar a ação inibitória da noradrenalina sobre a liberação da serotonina. No córtex pré-frontal, o bloqueio dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos aumenta o efluxo de dopamina, podendo reduzir os sintomas negativos da esquizofrenia. Tal bloqueio seria feito de forma estereosseletiva pelo enantiômero S(+) da mianserina, o qual, em testes comportamentais, foi também o responsável pelo efeito antidepressivo. No entanto, a mianserina não antagoniza a ação de agentes simpaticomiméticos e de anti-hipertensivos bloqueadores de neurônios adrenérgicos ou receptores  $\alpha_2$  (p. ex., clonidina, metildopa).

Além do efeito sobre os autorreceptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, a mianserina age sobre outras classes de receptores:

- ▶ receptores serotoninérgicos: antagoniza os receptores 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> e 5-HT<sub>3</sub>, contribuindo para um efeito ansiolítico;
- ▶ receptores histaminérgicos: antagoniza os receptores H<sub>1</sub> centrais exercendo atividade sedativa e aumento do apetite. É um antagonista fraco dos receptores H<sub>1</sub> periféricos.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* boca seca, fadiga, sedação, sonolência, tontura.

*Menos comuns:* abstinência, agranulocitose, alteração da função hepática, artralgia, aumento de peso, constipação, convulsão, *delirium*, edema, erupção cutânea, ganho de peso, ginecomastia, granulocitopenia, hepatotoxicidade, hiperglicemia, hipotensão postural, icterícia, insônia, redução do limiar convulsivo, tremores, virada maníaca, visão borrada.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ monoterapia para TDM;<sup>1-3</sup>
- ▶ TDM sem resposta a ISRSs (em uso combinado).<sup>4</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ sintomas negativos da esquizofrenia;<sup>6</sup>
- ▶ acatisia induzida por APs;<sup>7,8</sup>
- ▶ disfunção sexual associada a ISRSs;<sup>9</sup>
- ▶ associada a APs no tratamento da esquizofrenia resistente;<sup>10</sup>
- ▶ alucinações visuais e delírios leves na DP.<sup>11</sup>

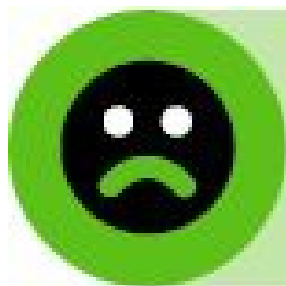


## CONTRAINDICAÇÕES



## RELATIVAS

- ▶ DM;
- ▶ IR, cardíaca e hepática;
- ▶ GAF;
- ▶ hipertrofia prostática;
- ▶ gravidez;
- ▶ amamentação.



## INTOXICAÇÃO

O efeito mais comum é a sedação prolongada. Menos frequentemente, podem ocorrer arritmias cardíacas, convulsões, hipotensão grave e depressão respiratória.

## **MANEJO**

Não há antídoto específico. É realizada lavagem gástrica em caso de ingestão recente. Também são instituídos terapia sintomática e suporte das funções vitais.



## **SITUAÇÕES ESPECIAIS**

## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

Embora experimentos com animais indiquem que a mianserina não cause malformação nem seja excretada no leite, os riscos e os benefícios para o feto ou o recém-nascido devem ser analisados antes de seu uso, uma vez que não há estudos com esse fármaco na gravidez ou na lactação.



## **CRIANÇAS**

Poucos estudos com a mianserina têm sido conduzidos com crianças ou adolescentes deprimidos.

## **IDOSOS**

A mianserina tem sido utilizada em idosos, devido à sua boa tolerabilidade e à baixa incidência de efeitos anticolinérgicos. Além disso, parece que os parâmetros farmacocinéticos não se alteram em idosos. Nessa faixa etária, o uso concomitante de neurolépticos aumenta o nível sérico da mianserina. Deve-se iniciar com doses que não excedam 30 mg/dia e ir aumentando lentamente. Devido à baixa cardiotoxicidade, tem sido empregada em pacientes com doença cardíaca isquêmica e não é contraindicada a idosos com graus leves de insuficiência cardíaca. Parece, contudo, que esse grupo etário estaria vulnerável a um efeito colateral raro, mas potencialmente letal, que ocorre com o uso desse fármaco: a agranulocitose. É recomendável, portanto, controle hematológico nesses indivíduos.



## **LABORATÓRIO**

Não há informações sobre os níveis séricos considerados terapêuticos. Entretanto, em idosos, observou-se que níveis maiores estavam associados a maior eficácia.



## **PRECAUÇÕES**

1. A mianserina parece causar maior incidência de supressão da medula óssea do que os outros antidepressivos. Embora esse fato não esteja bem estabelecido, recomendam-se hemogramas de controle se houver febre e outros sinais de infecção. Esse efeito colateral surge, em geral, depois de 4 a 6 semanas de tratamento, sendo que a descontinuação do medicamento reverte o quadro.
2. Por causar sedação, pode haver diminuição dos reflexos nos primeiros dias de tratamento. O paciente deve ser orientado a não dirigir ou operar máquinas perigosas.
3. O tratamento deve ser suspenso na presença de icterícia ou convulsões.

4. Evitar a ingestão de bebidas alcoólicas durante o tratamento, visto que esse fármaco potencializa a ação depressiva do álcool no SNC.
5. A mianserina não deve ser administrada simultaneamente ou até 2 semanas após a interrupção de tratamento com IMAOs.

## REFERÊNCIAS

1. Pichot P, Dreyfus JF, Pull C. A double-blind multicentre trial comparing mianserin with imipramine. *Br J Clin Pharmacol*. 1978;5 Suppl 1:87S–90S. PMID [341950]
2. Carman JS, Ahdieh H, Wyatt-Knowles E, Warga E, Panagides J. A controlled study of mianserin in moderately to severely depressed outpatients. *Psychopharmacol Bull*. 1991;27(2):135–9. PMID [1924659]
3. Pinder RM, Blum A, Stulemeijer SM, Barres M, Molczadzki M, Rigaud A, et al. A double-blind multicentre trial comparing the efficacy and side-effects of mianserin and chlorimipramine in depressed in- and outpatients. *Int Pharmacopsychiatry*. 1980;15(4):218–27. PMID [7021447]
4. Papakostas GI. Managing partial response or nonresponse: switching, augmentation, and combination strategies for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009;70 Suppl 6:16–25. PMID [19922740]
5. Ng CG, Boks MPM, Zainal NZ, de Wit NJ. The prevalence and pharmacotherapy of depression in cancer patients. *J Affect Disord*. 2011;131(1-3):1–7. PMID [20732716]
6. Hecht EM, Landy DC. Alpha-2 receptor antagonist add-on therapy in the treatment of schizophrenia; a meta-analysis. *Schizophrenia Research*. 2012;134(2-3):202–6. PMID [22169246]
7. Miodownik C, Lerner V, Statsenko N, Dwolatzky T, Nemets B, Berzak E, et al. Vitamin B6 versus mianserin and placebo in acute neuroleptic-induced akathisia: a randomized, double-blind, controlled study. *Clin Neuropharmacol*. 2006;29(2):68–72. PMID [16614537]
8. Poyurovsky M, Shardorodsky M, Fuchs C, Schneidman M, Weizman A. Treatment of neuroleptic-induced akathisia with the 5-HT<sub>2</sub> antagonist mianserin. Double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*. 1999;174:238–42. PMID [10448449]
9. Aizenberg D, Gur S, Zemishlany Z, Granek M, Jeczmiern P, Weizman A. Mianserin, a 5-HT<sub>2a/2c</sub> and alpha 2 antagonist, in the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors. *Clin Neuropharmacol*. 1997;20(3):210–4. PMID [9197943]
10. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Valevski A, Bodinger L, Munitz H, et al.

Mianserin or placebo as adjuncts to typical antipsychotics in resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacology*. 2002;17(2):59–64. PMID [11890187]

11. Fujimoto K-I. Management of non-motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2009;256 Suppl 3(3):299–305. PMID [19711120]



# MIDAZOLAM



**DORMONID**

15 mg



**GENÉRICO**

15 mg  
**(EUROFARMA)**



**GENÉRICO**

7,5 mg  
**(MEDLEY)**



**GENÉRICO**

15 mg  
**(MEDLEY)**

## **DORMANT (LAB. NEOQUÍMICA)**

- ▶ Caixas com 50 ampolas de 3 mL a 5 mg/mL.

## **DORMIRE (LAB. CRISTÁLIA)**

- ▶ Caixas com 5 ou 50 ampolas de 3 ou 10 mL a 5 mg/mL;
- ▶ caixas com 5 ou 50 ampolas de solução injetável de 5 mL a 1 mg/mL.

## **DORMIRE (LAB. CRISTÁLIA)**

► Caixas com 20 comprimidos de 15 mg.



## **DORMIRE (LAB. CRISTÁLIA)**

► Frascos com 120 mL de solução oral a 2 mg/mL.

## **DORMIUM (LAB. UNIÃO QUÍMICA)**

- ▶ Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 15 mg;
- ▶ caixas com 5 ampolas de solução injetável de 3 mL a 15 mg/3 mL;
- ▶ caixas com 5 ampolas de 5 mL a 5 mg/5 mL;
- ▶ caixas com 5 ampolas de 10 mL a 50 mg/10 mL.

## **DORMONID (LAB. ROCHE)**

- ▶ Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 7,5 ou 15 mg;
- ▶ caixas com 5 ampolas de 5 mL a 1 mg/mL;
- ▶ caixas com 5 ampolas de 3 ou 10 mL a 5 mg/mL.

## **FENELON (LAB. HIPOLABOR)**

- ▶ Caixas com 5 ou 50 ampolas de 3 mL a 5 mg/mL;
- ▶ caixas com 5 ampolas de 10 mL a 5 mg/mL;
- ▶ caixas com 50 ampolas de 5 mL a 1 mg/mL.

## **HIPNAZOLAM (GERMED FARMACÊUTICA)**

- ▶ Caixas com 30 comprimidos de 7,5 mg;
- ▶ caixas com 10 ou 30 comprimidos de 15 mg;
- ▶ caixas com 5 ampolas de 5 mL a 1 mg/mL;
- ▶ caixas com 5 ampolas de 3 mL a 5 mg/mL.

## **INDUSON (LAB. ASPEN)**

► Caixas com 5 ampolas de 10 mL com 5 mg/mL.

## **MIDADORM (LAB. BIOCHIMICO)**

- ▶ Caixas com 5, 10 ou 50 ampolas de 3 ou 10 mL a 5 mg/mL.

## **MALEATO DE MIDAZOLAM (LAB. EUROFARMA)**

- ▶ Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 15 mg.



## **MIDAZOLAM (LAB. EUROFARMA)**

- ▶ Caixas com 5 ampolas de 3 ou 10 mL a 5 mg/mL;
- ▶ caixas com 5 ampolas de 5 mL a 1 mg/mL.

## **MIDAZOLAM (LAB. HIPOLABOR)**

- ▶ Caixas com 5, 50 ou 100 ampolas de 5 mL a 1 mg/mL;
- ▶ caixas com 5, 50 ou 100 ampolas de 3 mL a 5 mg/mL;
- ▶ caixas com 5 ou 100 ampolas de 10 mL a 5 mg/mL.

## **MALEATO DE MIDAZOLAM (LAB. MEDLEY)**

- ▶ Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 7,5 ou 15 mg.

## **MIDAZOLAM (LAB. UNIÃO QUÍMICA)**

► Caixas com 5 ampolas de 3 mL a 5 mg/mL.

## **SONOLAM (LAB. BIOLAB)**

- ▶ Caixas com 20 ou 100 comprimidos de 15 mg;
- ▶ caixas com 5 ou 100 ampolas de 5 mL a 1 mg/mL;
- ▶ caixas com 5 ou 100 ampolas de 3 mL a 5 mg/mL.



## **FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR**

O midazolam é um derivado 1,4-benzodiazepínico. De acordo com o pH (pH menor que 4), o fármaco pode produzir um sal altamente hidrossolúvel. Nessa situação, o nitrogênio básico na posição 2 do anel proporciona a formação de sais hidrossolúveis com os ácidos, o que possibilita seu uso como solução injetável.<sup>1</sup> Pode, ainda, existir sob a forma de um anel BZD fechado lipofílico quando o pH é maior que 4. Quando ingerido por VO, induz o sono em poucos minutos (15 a 20 minutos). Após a administração IM ou VO do fármaco, a absorção é muito rápida, sendo também rapidamente excretado. A meia-vida está entre 90 e 150 minutos. Após a administração IM, sua biodisponibilidade é superior a 90%, e, após a administração VO, devido à eliminação pré-sistêmica, a biodisponibilidade é de 30 a 50%. A biotransformação do midazolam é mediada predominantemente pela CYP3A4.<sup>1</sup> Cerca de 60 a 70% da dose é eliminada por via renal, e 2 a 10% é excretada nas fezes (caso administrado por VO). Aproximadamente 94 a 97% circulam ligados a proteínas plasmáticas, principalmente à albumina, tanto em adultos quanto em crianças maiores de 1 ano.<sup>2</sup> Existe boa correlação entre os níveis séricos e os efeitos clínicos, indicando uma resposta rápida e breve.<sup>1</sup>

A eficácia do midazolam como hipnótico está bem estabelecida, sendo utilizado tanto na insônia primária como na secundária. É utilizado no manejo da insônia (situações de dificuldade para adormecer, ou administrado no meio da noite para os que têm dificuldades com o sono na segunda metade da noite). O uso também tem sido proposto no tratamento da eclâmpsia.<sup>3</sup> É um sedativo efetivo usado em UTIs<sup>2,3</sup> e rotineiramente em procedimentos médicos como ventilação mecânica, endoscopias,<sup>2,4</sup> pequenas cirurgias<sup>2</sup> e em cirurgias odontológicas. Em cirurgias maiores, o midazolam é uma alternativa para a indução da anestesia.<sup>2</sup> A capacidade do midazolam de reduzir ansiedade e promover amnésia (anterógrada) foi demonstrada com a utilização de diferentes doses e vias de administração.<sup>1</sup> A intensidade e a duração da amnésia pós-administração IV parecem ser dose-dependentes.<sup>1</sup> No tratamento de convulsões tônico-

clônicas, quando o acesso venoso não for possível, um ensaio com midazolam bucal pode ser útil.<sup>5</sup> No tratamento do estado de mal epilético, o midazolam pode ser administrado por vias IV, IM, oral ou nasal.<sup>6</sup> No controle do estado de mal epilético refratário em crianças, uma metanálise verificou eficácia semelhante à de fármacos como tiopental, pentobarbital ou isoflurano e superior à do diazepam.<sup>7</sup>

Como indutor do sono, a dose oral habitual para adultos é de 1/2 ou 1 cp de 15 mg. Como pré-medicação, deve ser administrado 1 cp de 15 mg, 30 a 60 minutos antes do procedimento. Por via parenteral, é usado como pré-medicação em procedimentos diagnósticos e cirúrgicos, na ventilação mecânica e na manutenção da anestesia. Na administração IV, a dose inicial é de 2,5 mg, 5 a 10 minutos antes do início do procedimento. Doses adicionais de 1 mg podem ser administradas quando necessário. Para administração IM, o medicamento é usado isoladamente ou com anticolinérgicos e analgésicos em pacientes que apresentem dor antes da cirurgia. As crianças necessitam de doses proporcionalmente mais altas do que os adultos em relação ao seu peso corporal (0,15 a 0,20 mg/kg de peso). Nessa faixa etária, deve ser administrado de 20 a 30 minutos antes da indução anestésica.

Na retirada abrupta, em pessoas que estavam utilizando o midazolam de forma crônica, podem ocorrer sintomas de abstinência com duração de poucas horas a uma semana. Caracterizam-se por tremores, agitação, insônia, ansiedade, cefaleia, dificuldade de concentração e, mais raramente, sudorese, espasmos musculares e abdominais, alterações da sensopercepção, *delirium* e convulsões.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O midazolam potencializa o efeito inibitório do GABA, modulando a atividade dos receptores GABA A por meio de sua ligação com seu sítio específico. Essa ligação altera a conformação desses receptores, aumentando a afinidade do GABA com seus próprios receptores e a frequência da abertura dos canais de cloro, cuja entrada no neurônio é regulada por esse neurotransmissor, promovendo a hiperpolarização da célula. O resultado dessa hiperpolarização é um aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC. O midazolam é um derivado BZD com potente ação hipnótica de curta duração. Tem, ainda, ação ansiolítica e miorrelaxante.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* sonolência diurna, amnésia anterógrada, redução da atenção, cefaleia, tontura, ataxia, confusão, déficit de memória, disartria, insônia de rebote, relaxamento muscular, vertigem.

*Menos comuns:* dependência, depressão e parada respiratória (uso IV), náusea, reação paradoxal, relaxamento muscular, inquietude, irritabilidade, sonambulismo, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ insônia;<sup>1</sup>
- ▶ agitação aguda;<sup>8</sup>
- ▶ sedação antes de procedimentos cirúrgicos ou diagnósticos;<sup>2,4</sup>
- ▶ indução e manutenção de anestesia;<sup>2</sup>
- ▶ sedação prolongada em UTI;<sup>2</sup>
- ▶ controle do estado de mal epilético.<sup>5-7</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ sedação de pacientes com eclâmpsia em UTI.<sup>3</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade aos BZDs;
- ▶ insuficiência hepática grave;
- ▶ insuficiência respiratória grave;
- ▶ *miastenia gravis*;
- ▶ GAF.



## INTOXICAÇÃO

Adotar medidas gerais de apoio, como manutenção das vias respiratórias desobstruídas e monitoração da função cardíaca. Realizar a lavagem gástrica se o atendimento ocorrer imediatamente após a ingestão. Em intoxicações graves, usar o antagonista específico dos BZDs, flumazenil, na dose inicial de 0,3 mg, IV, com incrementos de 0,3 mg a cada 60 segundos até a reversão do coma.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS



## **GRAVIDEZ**

O midazolam não deve ser usado no primeiro trimestre da gravidez. Seu emprego tem sido proposto no manejo da eclâmpsia em UTIs <sup>3</sup> e na prevenção de náuseas e vômitos em pacientes submetidas a cesariana nas quais foi realizada anestesia espinal (raquianestesia ou peridural). Categoria D da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Dados de estudos relatam que o midazolam é secretado no leite humano em baixas concentrações. Foi proposto que praticamente nenhuma quantidade do fármaco é transferida para o leite materno se a amamentação ocorrer após 4 horas da ingestão. A relação entre os níveis séricos e os níveis no leite foi de 0,15 em 6 pares analisados.<sup>9</sup> É necessário precaução, durante a amamentação, quanto ao uso de BZDs.

## **CRIANÇAS**

Eventos adversos cardiorrespiratórios graves com risco de morte, incluindo depressão respiratória, parada respiratória e/ou parada cardíaca, são mais prováveis em crianças.

É importante considerar as características farmacocinéticas do fármaco nessa faixa etária e o fato de que o midazolam produz amnésia anterógrada.<sup>1</sup> A segurança e a eficácia ainda não foram estabelecidas para crianças menores de 6 meses.

## **IDOSOS**

Embora rara, a ocorrência de eventos adversos cardiorrespiratórios graves com risco de morte é mais provável em adultos acima de 60 anos. Reações paradoxais, tais como agitação, movimentos involuntários (incluindo movimentos tônico-clônicos e tremor muscular), hiperatividade, hostilidade, agressividade e excitação paradoxal, foram descritas particularmente entre os idosos.

Em indivíduos com idade superior a 60 anos, a dose do midazolam deve ser diminuída, e as funções vitais, monitoradas. A meia-vida de eliminação do midazolam administrado por via parenteral injetável pode ser prolongada acima de 4 vezes nessa população.

O midazolam foi utilizado em procedimentos de endoscopia digestiva, na dose de 30 mg/kg IV, em 60 pacientes idosos com média de idade de 84 anos. O tempo de duração da sedação foi de aproximadamente 1,5 hora. A sedação foi bem tolerada. Como efeito colateral, foi observada amnésia circunstancial na maioria dos pacientes que receberam o medicamento.<sup>10</sup>



## **LABORATÓRIO**

A dosagem laboratorial não é utilizada rotineiramente. Em pacientes que estejam fazendo uso do medicamento por longo prazo, recomenda-se acompanhamento laboratorial periódico com hemograma e provas de função hepática.



## **PRECAUÇÕES**

1. O uso prolongado e em altas doses produz dependência. São particularmente sensíveis alcoolistas, dependentes químicos ou pessoas com transtornos da personalidade graves.

2. Alertar o paciente para que tenha cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas, pois seus reflexos ficam diminuídos por pelo menos 12 horas depois da administração.
3. Após a administração parenteral de midazolam, o paciente não deve ser liberado do hospital antes de 3 horas e deve ser sempre acompanhado por um responsável.
4. Recomenda-se cuidado ao administrar midazolam por via parenteral a idosos e/ou pacientes com insuficiência circulatória, respiratória e renal. Nessas situações, as doses devem ser diminuídas e individualizadas, devendo-se monitorar as funções vitais devido ao maior risco de depressão respiratória.
5. O uso IV, particularmente em idosos, pode ocasionar depressão e parada respiratória. Nesses pacientes, é importante administrar lentamente o fármaco, tendo ao alcance recursos para reanimação.
6. Individualizar a dose de pacientes com insuficiência circulatória, respiratória e renal.
7. Evitar o uso concomitante de bebidas alcoólicas. Ter cautela também com a associação a outras substâncias que potencializem o efeito sedativo (p. ex., barbitúricos).
8. Não administrar por via parenteral a pacientes em choque, coma ou intoxicação alcoólica com depressão dos sinais vitais. Recomenda-se cuidado com a administração IV em doenças agudas não compensadas, principalmente na ocorrência de desequilíbrio hidreletrolítico.

## REFERÊNCIAS

- 1.Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. Hand Exp Pharmacol. 2008;(182):335-60. PMID [18175099]
2. DailyMed [Internet]. Midazolam. 2012 [capturado 19 jan 2015]. Disponível em: <http://dailymed.nlm.nih.gov>
3. Esmaoglu A, Ulgey A, Akin A, Boyaci A. Comparison between dexmedetomidine and midazolam for sedation of eclampsia patients in the intensive care unit. J Crit Care. 2009;24:(4)551-5. PMID [19327948]
- 4.McQuaid KR, Laine L. A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. Gastrointest Endosc. 2008;67(6):910-23. PMID [1844038]
- 5.Appleton R, Macleod S, Martland T. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. Cochrane Database Syst

Rev. 2008;16(3):CD001905. PMID [18646081]

6. Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand.* 2008;118(2):69-86. PMID [18384456]

7. Gilbert DL, Gartside PS, Glauser TA. Efficacy and mortality in treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children: a meta-analysis. *J Child Neurol.* 1999;14(9):602-9. PMID [10488906]

8. Zeller SL, Rhoades RW. Systematic reviews of assessment measures and pharmacologic treatments for agitation. *Clin Ther.* 2010;32(3):403-25. PMID [20399981]

9. Matheson I, Lunde PK, Bredesen JE. Midazolam and nitrazepam in the maternity ward: milk concentrations and clinical effects. *Br J Clin Pharmacol.* 1990;30(6):787-93. PMID [2288825]

10. Christe C, Janssens JP, Armenian B, Herrmann F, Vogt N. Midazolam sedation for upper gastrointestinal endoscopy in older persons: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48(11):1398-403. PMID [11083314]



**MIRTAZAPINA**



**MENELAT**

30 mg



**MENELAT**

45 mg



**RAZAPINA**

30 mg



**REMERON**

15 mg



**REMERON**

30 mg



**REMERON**

45 mg



**GENÉRICO**

30 mg  
**(SANDOZ)**



## **MENELAT (LAB. TORRENT)**

- ▶ Caixas com 10 ou 30 comprimidos de 30 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 45 mg.

## **MIRTAZAPINA (LAB. SANDOZ)**

- ▶ Caixas com 14 ou 28 comprimidos revestidos de 30 mg;
- ▶ caixas com 28 comprimidos revestidos de 45 mg;
- ▶ caixas com 14 ou 28 comprimidos orodispersíveis de 30 mg;
- ▶ caixas com 28 comprimidos orodispersíveis de 15 ou 45 mg.

## **MIRTAZAPINA (LAB. AUROBINDO PHARMA)**

- ▶ Caixas com 6 ou 10 comprimidos orodispersíveis de 15, 30 e 45 mg.

## **RAZAPINA (LAB. SANDOZ)**

- ▶ Caixas com 7, 14 ou 28 comprimidos revestidos de 30 mg;
- ▶ caixas com 28 comprimidos revestidos de 45 mg;
- ▶ caixas com 14 ou 28 comprimidos orodispersíveis de 30 mg;
- ▶ caixas com 7 ou 28 comprimidos orodispersíveis de 15 mg;
- ▶ caixas com 28 comprimidos orodispersíveis de 45 mg.

## REMERON SOLTAB (LAB. SCHERING-PLOUGH)

- Caixas com 6 ou 30 comprimidos orodispersíveis de 15 ou 30 mg;
- caixas com 30 comprimidos orodispersíveis de 45 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A mirtazapina é um tetracíclico do grupo das piperazinoazepinas com uma estrutura química semelhante à da mianserina. É rapidamente absorvida no TGI após a administração oral, atingindo os níveis séricos máximos em até 2 horas. A presença de alimento no estômago não interfere em sua absorção. A meia-vida é de 20 a 40 horas (média de 21,5 horas), e o estado de equilíbrio é alcançado em 4 a 6 dias. Circula no sangue ligada às proteínas plasmáticas, em 85%, de forma não específica e reversível. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 50%. Idosos e mulheres tendem a apresentar níveis séricos mais elevados do que homens adultos e adultos jovens.

O metabolismo da mirtazapina é hepático e linear em diferentes doses: de 15 a 80 mg. As isoenzimas relacionadas ao seu metabolismo são P450 1A2, 2C19, 2D6 e 3A4, com inibição mínima destas, razão pela qual tem um perfil favorável de interações com outros fármacos. A carbamazepina causa considerável diminuição de sua concentração sérica (60%). Seu principal metabólito, a desmetilmirtazapina, é até 3 a 4 vezes menos ativo que o composto principal.

A excreção da mirtazapina ocorre por meio da urina e das fezes. Praticamente 100% do medicamento é eliminado em 4 dias: 85% pela urina e 15% pelas fezes. A IR moderada e a insuficiência hepática podem reduzir em até 30% o *clearance* da mirtazapina; a IR grave pode reduzi-lo em até 50%.

A eficácia da mirtazapina foi verificada no tratamento do TDM, tanto na fase aguda como na de manutenção. Na terceira fase do ensaio STAR\*D, exibiu eficácia semelhante à da nortriptilina em pacientes para os quais duas tentativas com ISRS haviam falhado. Na etapa seguinte do estudo, a combinação de mirtazapina e venlafaxina produziu as mesmas proporções de remissão que o uso de tranilcipromina, sendo, contudo, mais bem tolerada que esta.<sup>1</sup> Uma metanálise publicada em 2011, que comparou a mirtazapina aos outros antidepressivos, mostrou que ela tem início de ação mais rápido (possivelmente pelo efeito sedativo que é imediato), causa mais ganho de

peso e sonolência e menos náusea e disfunção sexual.<sup>2</sup> Pode ser uma alternativa para pacientes que apresentaram paraefeitos sexuais com ISRSs, embora não tenham mostrado efetiva na reversão desse efeito quando o uso é concomitante.<sup>3</sup> Tem perfil favorável para uso em pacientes com anorexia, insônia e náusea (frequentemente pacientes oncológicos).

Inicia-se com 15 mg por alguns dias e aumenta-se paulatinamente conforme a tolerância do paciente até a dose de manutenção, que é de 30 a 45 mg em única administração à noite, 1 hora antes de dormir, em função de seus efeitos sedativos. Podem ser utilizadas doses de até 60 mg/dia em pacientes resistentes ao tratamento. Em doses baixas, os efeitos sedativos tendem a ser maiores, pois não são antagonizados pelas ações noradrenérgicas, que se manifestam de forma mais intensa com o uso de doses maiores. Dessa forma, quando o efeito sedativo não é o pretendido, pode-se iniciar já com 30 mg/noite. A retirada abrupta, após utilização prolongada, pode causar náusea, cefaleia e mal-estar.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A mirtazapina foi o primeiro antidepressivo NaSSA lançado. Trata-se de um antidepressivo de ação dupla, ou seja, noradrenérgica e serotoninérgica. Apresenta um perfil farmacológico *sui generis*, bastante distinto dos demais antidepressivos: é antagonista dos autorreceptores  $\alpha_2$ -noradrenérgicos pré-sinápticos e dos  $\alpha_2$ -heterorreceptores serotoninérgicos responsáveis pela regulação da liberação de noradrenalina e 5-HT na fenda sináptica. O bloqueio desses receptores diminui a inibição da liberação de tais neurotransmissores. Como consequência, aumenta a liberação de noradrenalina e 5-HT na fenda sináptica, promovendo aumento simultâneo da transmissão serotoninérgica e noradrenérgica.

A mirtazapina também bloqueia os receptores 5-HT<sub>2</sub> pós-sinápticos, produzindo menos efeitos colaterais sexuais e menos insônia, e 5-HT<sub>3</sub>, causando menos efeitos gastrintestinais, como náuseas e vômitos. O bloqueio desses receptores está associado, ainda, ao aumento do sono profundo e à atividade ansiolítica. Em função de tal bloqueio seletivo, é estimulada apenas a transmissão serotoninérgica via 5-HT<sub>1A</sub> (agonista 5-HT<sub>1A</sub>), razão pela qual a mirtazapina é considerada um fármaco

serotonérgico específico (além de noradrenérgico). Fora esses efeitos, a mirtazapina é um potente antagonista de receptores  $H_1$ , o que explica seu efeito de sonolência. A ação sedativa e, conseqüentemente, a sedação diurna parecem ser maiores em doses baixas. Acredita-se que tais efeitos sejam, em parte, neutralizados por sua ação noradrenérgica nas doses terapêuticas habituais. Apresenta pequena afinidade por receptores  $D_1$  e  $D_2$ , moderada afinidade por receptores muscarínicos e colinérgicos, mas não desencadeia os efeitos cardiocirculatórios típicos dos ADTs. A mirtazapina não interfere na PA e não altera o ritmo cardíaco, sendo uma opção para a depressão pós-IAM.

A mirtazapina apresenta, ainda, ação antagonista de receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos periféricos, muito menor do que no SNC, podendo interferir nos músculos do trígono e no esfíncter vesical e raramente ocasionar incontinência urinária noturna. Parece, ainda, inibir a secreção de cortisol, sem interferir na secreção de prolactina e de hormônio do crescimento. Em função de aumentar os níveis de noradrenalina e serotonina por vias distintas, a combinação de mirtazapina com antidepressivos duais, como a venlafaxina, é muito usada na prática clínica.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* aumento de apetite, boca seca, constipação, ganho de peso (menos comum em idosos), sedação excessiva, sonolência, tontura.

*Menos comuns:* agitação, agranulocitose (rara), aumento da libido, astenia, elevação de transaminases, alteração na PA, alucinações, anemia aplásica, artralgias, aumento dos níveis de colesterol e triglicerídeos, confusão mental, convulsões (raras), dificuldades de acomodação visual, pesadelos e sonhos anormais, disfunções ejaculatórias, diminuição de peso, diminuição do apetite, dispepsia, distonia, edema, mialgia, exantema, fadiga, hiponatremia, impotência, hipotensão ortostática, inquietação, náuseas, incontinência urinária, neutropenia, palpitação, retardo ejaculatório, salivação excessiva, síndrome das pernas inquietas, síndrome de Stevens-Johnson (rara), sonambulismo, sudorese, taquicardia, tremores, trombocitopenia, vertigem, virada maníaca.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ tratamento agudo e de manutenção do TDM (adulto e idoso).

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ transtorno depressivo com disfunção sexual;
- ▶ adjuvante de APs em pacientes com esquizofrenia;<sup>4</sup>
- ▶ fibromialgia;<sup>5</sup>
- ▶ depressão com sintomas ansiosos;
- ▶ transtorno depressivo persistente (distímia);
- ▶ insônia, náusea e sintomas depressivos em pacientes com câncer;
- ▶ TEPT;
- ▶ TP;<sup>6</sup>
- ▶ TAG;
- ▶ TAS;
- ▶ hiperêmese gravídica;
- ▶ acatisia e demais ECEs induzidos pelo uso de APs.



## CONTRAINDICAÇÕES



## ABSOLUTAS

- ▶ Hipersensibilidade ao medicamento;
- ▶ uso concomitante ou em menos de 14 dias de intervalo do uso de IMAO.



### INTOXICAÇÃO

Uma revisão de mais de 100 casos de superdosagem de mirtazapina (dose média de 450 mg) revelou redução do nível de consciência e taquicardia, sem complicações adicionais. Outros relatos de caso também indicam um perfil relativamente seguro do medicamento. O quadro de intoxicação tende a ser benigno, não sendo recomendada intervenção específica nesses casos.



### SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Existem poucos dados disponíveis sobre a segurança da mirtazapina na gestação. Em um estudo que reuniu 104 gestações expostas ao uso do medicamento, foram registrados 77 nativos, 1 natimorto, 20 abortos espontâneos, 6 abortos terapêuticos e 2 malformações maiores.<sup>7</sup> A segurança de seu uso em gestantes não está estabelecida. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

A mirtazapina é encontrada no leite materno em concentrações próximas àquela encontrada na lactante. A substância também foi encontrada no soro dos neonatos, com alguns relatos de efeitos adversos (sedação e ganho de peso). Recomenda-se cautela no uso em mulheres que amamentam.

## **CRIANÇAS**

A eficácia e a segurança de seu uso em crianças não estão estabelecidas.

## **IDOSOS**

As concentrações plasmáticas da mirtazapina tendem a ser mais elevadas em idosos. Alguns efeitos colaterais ocorrem com maior incidência nessa faixa etária, como constipação intestinal, boca seca e tontura. Entretanto, em função de seu baixo potencial de interações medicamentosas e do perfil de efeitos colaterais, pode ser considerada uma opção interessante em idosos.



## **LABORATÓRIO**

A mirtazapina pode promover aumento de TGO/AST, TGP/ALT, GGT, do colesterol e dos triglicerídeos. Recomenda-se dosagem no início do tratamento e acompanhamento periódico subsequente. Pode ocorrer, ainda, depressão de medula óssea, geralmente reversível após a interrupção do uso.



## **PRECAUÇÕES**

1. Recomenda-se cautela ao dirigir ou operar máquinas ou no uso concomitante com outras substâncias sedativas.
2. Administrar com cuidado em pacientes com IR ou hepática.
3. Apresentações orodispersíveis podem conter aspartame: ter cautela em pacientes fenilcetonúricos.
4. A descontinuação deve ser lenta devido ao risco de síndrome de retirada: tontura, sonhos anormais, confusão, distúrbios sensoriais, ansiedade, fadiga.
5. Monitorar piora em relação a pensamentos e comportamentos suicidas, principalmente em pacientes com menos de 25 anos.

## **REFERÊNCIAS**

1. Fava M, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Alpert JE, McGrath PJ, et al. A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(7):1161–72. PMID [16816220]
2. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD006528. PMID [22161405]
3. Michelson D, Kociban K, Tamura R, Morrison MF. Mirtazapine, yohimbine or olanzapine augmentation therapy for serotonin reuptake-associated female sexual dysfunction: a randomized, placebo controlled trial. *J Psychiatr Res*. 2002;36(3):147–52. PMID [11886692]
4. Terevnikov V, Stenberg J-H, Tiihonen J, Chukhin E, Joffe M, Burkin M, et al. Relationships between pharmacotherapy-induced metabolic changes and improved psychopathology in schizophrenia: data from a mirtazapine and first-generation antipsychotics combination trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(7):1661–6. PMID [23217660]
5. Yeephu S, Suthisisang C, Suttiruksa S, Prateepavanich P, Limampai P, Russell IJ. Efficacy and safety of mirtazapine in fibromyalgia syndrome patients: a randomized placebo-controlled pilot study. *Ann Pharmacother*. 2013;47(7-8):921–32. PMID [23737510]
6. Andrisano C, Chiesa A, Serretti A. Newer antidepressants and panic disorder: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013;28(1):33–45. PMID [23111544]
7. Djulus J, Koren G, Einarson TR, Wilton L, Shakir S, Diav-Citrin O, et al. Exposure to mirtazapine during pregnancy: a prospective, comparative study of birth outcomes. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(8):1280-4. PMID [16965209]



# MOCLOBEMIDA



**AURORIX**  
150 mg



**AURORIX**  
300 mg

## AURORIX (LAB. ROCHE)

► Caixas com 30 comprimidos de 150 ou 300 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A moclobemida é um inibidor reversível da MAO. Administrada por VO, é rapidamente absorvida, atingindo o pico de concentração plasmática em menos de 1 hora. Sua ligação com proteínas plasmáticas é baixa, ao redor de 50%, apresentando meia-vida de 2 a 4 horas, sendo quase totalmente metabolizada no fígado pelos citocromos CYP450 2C19 e 2D6. Como a enzima CYP2C19 é envolvida em seu metabolismo, medicamentos que a inibem, como o omeprazol, podem elevar seus níveis séricos. Parece que a moclobemida também é uma inibidora de CYP2C19, CYP2D6 e CYP1A2. A eliminação é fundamentalmente urinária (95%). O equilíbrio dos níveis séricos é atingido após 1 semana de uso.<sup>1</sup>

Diversos ensaios clínicos e metanálises evidenciam que a moclobemida apresenta eficácia superior ao placebo e comparável à dos ISRSs e à dos ADTs no tratamento do TDM tanto em adultos quanto em idosos.<sup>2-5</sup> Apresenta eficácia também no tratamento do transtorno depressivo persistente (distímia)<sup>6</sup> e no episódio depressivo do TB. O uso da moclobemida no episódio depressivo do TB está associado a menor incidência de viradas maníacas quando comparada aos ADTs e, apesar de parecer menos eficaz que os antigos IMAOs irreversíveis, apresenta melhor tolerabilidade.<sup>7</sup>

A moclobemida é bem tolerada, não apresentando efeitos colaterais anticolinérgicos, hipotensão postural ou ganho de peso, em geral associados ao uso de ADTs e IMAOs irreversíveis. É um medicamento bastante seguro em casos de superdose. Além disso, tem risco reduzido de desencadear crise hipertensiva na presença de tiramina contida nos alimentos em comparação aos IMAOs irreversíveis.

No tratamento da depressão, geralmente a dose inicial é de 300 mg/dia, podendo alcançar até 600 mg/dia. A dose ideal para 75% dos pacientes é de 450 a 600 mg/dia. Pode-se administrar 1 vez ao dia ou dividida em 2 tomadas. Não há indicação de aumento de dose na primeira semana de uso, uma vez que a biodisponibilidade da moclobemida aumenta durante esse período. Doses maiores que 600 mg/dia (até 900



mg/dia) devem ser usadas somente em casos excepcionais. Em altas doses, a moclobemida pode perder a seletividade, inibindo também a MAO B. O medicamento deve ser ingerido após as refeições, para evitar quaisquer interações com a tiramina, que, no período pós-prandial, já terá ocupado seus sítios de ligação com a MAO e estará em processo de metabolização. A sonolência não é um efeito colateral comum. Recomenda-se a retirada gradual do medicamento, pois há relatos de síndrome de retirada, com sintomas semelhantes aos de um estado gripal.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A moclobemida produz inibição reversível e seletiva da MAO A, o que a diferencia dos IMAOs tradicionais. Inibe predominantemente a MAO A, deixando a MAO B livre para metabolizar a tiramina ingerida, reduzindo os riscos de crises hipertensivas. Por meio dessa inibição, aumenta o conteúdo de serotonina, noradrenalina e dopamina no cérebro, diminuindo os metabólitos desaminados de tais neurotransmissores. Aumenta, em particular, a concentração de serotonina. O efeito sobre a MAO A cessa rapidamente após a suspensão do medicamento.<sup>1</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* agitação, ansiedade, boca seca, cefaleia, desconforto gástrico, disfunção sexual, hipotensão postural, insônia, náusea, taquicardia, tremor, visão borrada.

*Menos comuns:* alucinações, calafrios, ciclagem rápida, crises hipertensivas, confusão, constipação intestinal, diarreia, delírios, eritema, edema, fadiga, fraqueza, gosto amargo, irritabilidade, palpitação, prurido, *rash* cutâneo, rubor, sedação, sonolência, sudorese, vertigem, virada maníaca.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ TDM;<sup>1-5</sup>
- ▶ transtorno depressivo persistente (distímia).<sup>1,6</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ TP;<sup>1,7</sup>
- ▶ TAS;<sup>1,8</sup>
- ▶ episódio depressivo do TB;
- ▶ hipersalivação induzida por clozapina.



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTAS**

- ▶ Uso concomitante de fármacos simpaticomiméticos e serotoninérgicos (ISRSs, ISRSNs, clomipramina, imipramina);
- ▶ estados confusionais agudos;
- ▶ hipersensibilidade conhecida ao fármaco;
- ▶ insuficiência hepática grave.

## RELATIVAS

- ▶ Insuficiência hepática (ajuste de dose a 1/2 ou 1/3 pode ser necessário) ou renal, FEO e tireotoxicose;
- ▶ cirurgias: não devem ser usadas petidina ou aminas simpaticomiméticas na anestesia.



## INTOXICAÇÃO

É um fármaco relativamente seguro; em sobredose, é menos tóxico que ADTs e IMAOs irreversíveis. De 3.900 pacientes que utilizaram a moclobemida, 18 tentaram o suicídio utilizando até 20 g do medicamento. Todos se recuperaram sem deixar vestígios de sinais de cardiotoxicidade ou hepatotoxicidade. Os sintomas observados foram agitação, agressividade, alterações do comportamento, alterações gastrintestinais. Há relato de aumento nos intervalos QT e QTc.

## MANEJO

O medicamento deve ser suspenso, e as funções vitais, monitoradas. O carvão ativado é efetivo, ao contrário da lavagem gástrica, mas deve ser administrado imediatamente após a ingestão do fármaco, antes que a desintegração das cápsulas tenha ocorrido.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

A segurança em gestantes não foi estabelecida. Portanto, seu uso não é recomendado nessa situação. Uma pequena quantidade desse medicamento passa para o leite materno (0,06% da dose). A amamentação não é recomendada em geral, mas o risco-benefício deve ser avaliado. Categoria B da FDA.

## **CRIANÇAS**

Não há experiências com o uso da moclobemida em crianças.

## **IDOSOS**

Não há necessidade de ajuste da dose nessa faixa etária: manter a dose inicial de 300 mg/dia. Sua eficácia foi comprovada no tratamento de idosos com depressão, sendo desprovida de cardiotoxicidade e apresentando efeitos anticolinérgicos mínimos.



## **LABORATÓRIO**

Parece não influenciar as dosagens laboratoriais mais comuns, não alterando a TGO/AST e a TGP/ALT.



## **PRECAUÇÕES**

1. O uso requer dieta com restrição de tiramina, especialmente em hipertensos; mas são toleradas maiores quantidades de tiramina em comparação aos IMAOs irreversíveis.
2. Observar os níveis tensionais em portadores de FEO e tireotoxicose, devido ao risco de hipertensão.

## **REFERÊNCIAS**

1. Bonnet U. Moclobemide: therapeutic use and clinical studies. CNS Drug Ver. 2003;9(1):97-140. [12595913]
2. Angst J, Amrein R, Stabl M. Moclobemide and tricyclic antidepressants in severe depression: meta-analysis and prospective studies. J Clin Psychopharmacol. 1995;15(4 Suppl 2):16S-23S. PMID [7593725]
3. Meta-analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine for the treatment of depression. Neuropsychopharmacology. 1999;20(3):226-47. PMID [10063483]



4. Papakostas GI, Fava M. A metaanalysis of clinical trials comparing moclobemide with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Can J Psychiatry*. 2006;51(12):783-90. PMID [17168253]
5. Amrein R, Stabl M, Henauer S, Affolter E, Jonkanski I. Efficacy and tolerability of moclobemide in comparison with placebo, tricyclic antidepressants, and selective serotonin reuptake inhibitors in elderly depressed patients: a clinical overview. *Can J Psychiatry*. 1997;42(10):1043-50. PMID [9469236]
6. Versiani M. Pharmacotherapy of dysthymic and chronic depressive disorders: overview with focus on moclobemide. *J Affect Disord*. 1998;51(3):323-32. PMID [10333986]
7. Tiller JW, Bouwer C, Behnke K. Moclobemide for anxiety disorders: a focus on moclobemide for panic disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997;12 Suppl 6:S27-30. PMID [9466172]
8. Stein DJ, Cameron A, Amrein R, Montgomery SA, Moclobemide Social Phobia Clinical Study Group. Moclobemide is effective and well tolerated in the long-term pharmacotherapy of social anxiety disorder with or without comorbid anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17(4):161-70. PMID [12131599]



# MODAFINIL



**STAVIGILE**  
100 mg



**STAVIGILE**  
200 mg

## **STAVIGILE (LAB. LIBBS)**

- ▶ Caixas com 10 ou 30 comprimidos de 100 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 200 mg.

## VIGIL (LAB. LUNDBECK)

► Caixas com 30 comprimidos de 200 mg.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O modafinil é uma substância do grupo dos promotores de vigília, derivado do adrafinil. Também é denominado estimulante não anfetamínico ou atípico. É um composto racêmico que se liga às proteínas plasmáticas em uma taxa de 60%. Sua meia-vida é de 11 a 14 horas. Seus níveis estabilizam-se no sangue em 3 a 4 dias e alcançam o pico 2 horas depois da administração VO (1 hora a mais, se utilizado com alimentos). Seu metabolismo ocorre predominantemente pela isoenzima CYP3A4. Noventa por cento do medicamento é metabolizado no fígado, e os 10% restantes são excretados inalterados na urina.

Parece ter a capacidade de induzir a CYP3A4 *in vitro*, especialmente no TGI, o que poderia interferir na metabolização de alguns fármacos. Há a hipótese de que seja uma interação fraca que, no entanto, pode tornar-se clinicamente significativa em determinadas circunstâncias. É também um inibidor da CYP 2C19.<sup>1,2</sup>

O modafinil tem demonstrado evidências de eficácia no tratamento da sonolência excessiva diurna associada à narcolepsia,<sup>3</sup> da apneia obstrutiva do sono<sup>4</sup> (não completamente controlada com uso adequado de CPAP) e da regulação do sono e manutenção da vigília com mudanças frequentes de turno de trabalho.<sup>5</sup> Também mostrou resultados consistentes em crianças e adolescentes<sup>6,7</sup> com TDAH, apesar de ainda não ter sido aprovado para tal uso, por necessidade de esclarecimento dos riscos de *rash* grave. Seu uso tem sido avaliado para fadiga em pacientes com DP, ELA, EM, câncer, trauma cranioencefálico e HIV/aids; para depressão unipolar e bipolar; e para transtornos do controle de impulsos (jogo) e dependência de substâncias (cocaína e metanfetamina). Sua combinação com metilfenidato não altera a farmacocinética de ambos e pode ser uma alternativa para alguns casos de TDAH, desde que sejam observadas todas as precauções cardiológicas.

O modafinil deve ser utilizado pela manhã em dose única. O uso em 2 doses diárias pode ser considerado. A dose habitual é de 200 mg/dia, podendo ser aumentada para 400 mg, se necessário, apesar de não haver evidências suficientes de que a dose de 400

mg apresente benefícios adicionais no controle dos sintomas. No caso de indivíduos com mudanças frequentes de turno de trabalho, a dose de 200 mg deve ser administrada 1 hora antes do início do turno de trabalho.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

As ações do modafinil no organismo não estão completamente esclarecidas. Ele inibe de forma fraca a recaptação de dopamina. Tal inibição, apesar de ser pouco intensa, parece ser necessária para que o modafinil exerça seus efeitos.

Outros mecanismos propostos são: uma ação histamínica, provavelmente secundária a outros efeitos do modafinil, e uma ação por redução da inibição induzida pelo GABA (portanto, uma ação ativadora). Todos esses mecanismos descritos estão relacionados ao sistema de regulação sono-vigília, no qual as hipocretinas estão envolvidas, parecendo estar indiretamente implicadas nos efeitos do medicamento.

Essas particularidades dos mecanismos de ação do modafinil fazem-no não ser relacionado entre os demais estimulantes, os quais induzem a liberação de catecolaminas na fenda sináptica, além de bloquearem a recaptação desses neurotransmissores. Tais diferenças o fazem apresentar algumas vantagens, como baixo potencial de abuso e de dependência, além de efeitos comportamentais mais modulados, sem promover euforia.<sup>1,2</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* cefaleia, ansiedade, náusea, diarreia, perda do apetite.

*Menos comuns:* angioedema, agranulocitose, aumento da frequência cardíaca, depressão, dor nas costas, hipertensão arterial, mania, psicose, *rash* cutâneo, síndrome de Stevens-Johnson.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ narcolepsia (não tem efeito sobre a cataplexia);<sup>3</sup>
- ▶ transtorno do ritmo circadiano do sono tipo trabalho em turnos;
- ▶ sonolência residual em pacientes com apneia do sono tratados com CPAP;<sup>4,5</sup>
- ▶ TDAH em crianças e em adolescentes (apresenta segurança questionável).<sup>6,7</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ adjuvante no tratamento de sintomas negativos da esquizofrenia;
- ▶ adjuvante no tratamento da depressão unipolar e da depressão bipolar.<sup>8</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTAS**

- ▶ Hipersensibilidade ao modafinil;
- ▶ doenças cardíacas: IAM; arritmias; prolapso da válvula mitral; angina; hipertrofia ventricular.

## RELATIVAS

- ▶ Hipertensão não controlada;
- ▶ uso concomitante de IMAO, uma vez que não há dados de segurança.



## INTOXICAÇÃO

É relativamente seguro em altas doses. Dois pacientes que usaram 4.000 e 4.500 mg tiveram insônia, agitação e elevação pequena de frequência cardíaca e PA; esses sintomas desapareceram em 24 horas. Deve-se acompanhar com cuidado as alterações hemodinâmicas.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS



## **GRAVIDEZ**

Não deve ser usado em gestantes, pois não existem estudos de segurança. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Não deve ser usado durante a amamentação, pois não existem estudos de segurança.

## **CRIANÇAS**

O fabricante refere não existirem dados de segurança em pacientes com menos de 16 anos. Existe o risco de *rash* cutâneo grave.

## IDOSOS

A segurança e a eficácia em idosos não foram completamente estabelecidas. Considerar o uso de doses menores nessa população.



## PRECAUÇÕES

1. O modafinil interage com anticoncepcionais hormonais (orais, *depot* e implantes), ocasionando perda do efeito contraceptivo.
2. Retiradas abruptas de 400 mg ou mais podem desencadear sintomas.
3. Casos raros de *rash* grave foram relatados, principalmente em crianças e em adolescentes. Deve-se avisar o paciente para observar lesões de pele e mucosas e febre. Interromper o uso e entrar em contato com o médico ou procurar serviço de emergência.
4. Não é possível obter os efeitos do modafinil fumando ou injetando a substância. Entretanto, ela pode ser moída em um pó fino e inalada.
5. Deve-se monitorar o surgimento de pensamentos suicidas em indivíduos sob uso de modafinil.
6. Usar doses menores em pacientes com insuficiência hepática e em idosos.

## REFERÊNCIAS

1. Libbs [Internet]. Stavigile®: modafinila. [capturado 19 jan 2015]. Disponível em: <http://www.libbs.com.br>
2. Ballas CA, Evans DL, Dinges DF. Psychostimulants and wakefulness-promoting agents. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. Textbook of psychopharmacology. 4th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2009. cap. 43.
3. Broughton RJ, Fleming JA, George CF, Hill JD, Kryger MH, Moldofsky H, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Neurology*. 1997;49(2):444-51. PMID [9270575]
4. Weaver TE, Chasens ER, Arora S. Modafinil improves functional outcomes in

patients with residual excessive sleepiness associated with CPAP treatment. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(6):499-505. PMID [20465014]

5. Czeisler CA, Walsh JK, Roth T, Hughes RJ, Wright KP, Kingsbury L, et al. Modafinil for excessive sleepiness associated with shift-work sleep disorder. *N Engl J Med*. 2005;353(5):476-86. PMID [16079371]

6. Kahbazi M, Ghoreishi A, Rahiminejad F, Mihammaouki MR, Kamalipou A, et al. A randomized, double-blind and placebo-controlled trial of modafinil in children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder. *Psychiatry Res*. 2009;168(3):234-7. PMID [19439364]

7. Biederman J, Swanson JM, Wigal SB, Boellner SW, Earl CQ, Lopez FA, et al. A comparison of once-daily and divided doses of modafinil in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(5):727-35. PMID [16841622]

8. Goss AJ, Kaser M, Costafreda SG, Sahakian BJ, Fu CH. Modafinil augmentation therapy in unipolar and bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2013; 74(11):1101-7. [PMID 24330897]



# N-ACETILCISTEÍNA

**ACETILCISTEÍNA (LAB. AMERICANO, BLAUSIEGEL, BRAINFARMA, EMS, EUROFARMA, GEOLAB, GERMED, LEGRAND, MEDLEY, PRATI DONADUZZI, UNIÃO QUÍMICA)**

- ▶ Caixas com 10, 16, 60 ou 200 envelopes de 100 ou 200 mg;
- ▶ caixas com 10, 16 ou 50 envelopes de 600 mg;
- ▶ caixas com 5 ampolas de 3 mL a 100 mg/mL;
- ▶ frascos com 100, 120 ou 150 mL de xarope infantil a 20 mg/mL;
- ▶ frascos com 120 mL de xarope adulto a 40 mg/mL.

## **AIRES (LAB. EUROFARMA)**

- ▶ Caixas com 16 envelopes com doses de 100, 200 ou 600 mg.

## **BROMUC (LAB. ARISTON)**

► Caixas com 5 ou 100 ampolas de 3 mL a 100 mg/mL.



## **CETILPLEX (LAB. NEO QUÍMICA)**

► Caixas com 16 envelopes de 100 ou 200 mg.

## **CISTEIL (LAB. GEOLAB)**

- ▶ Frascos com 100 mL de xarope a 20 ou 40 mg/mL;
- ▶ frascos com 120 mL de xarope a 40 mg/mL.

## **FLUCISTEIN (LAB. UNIÃO QUÍMICA)**

- ▶ Caixas com 15 envelopes de 200 mg;
- ▶ caixas com 5 ampolas de 3 mL a 100 mg/mL.

## **FLUICIS (LAB. GLENMARK)**

► Caixas com 16 envelopes de 100, 200 ou 600 mg.

## **FLUIMUCIL (LAB. ZAMBON)**

- ▶ Caixas com 16 comprimidos efervescentes de 600 mg;
- ▶ caixas com 5 ampolas de 3 mL a 100 mg/mL;
- ▶ frascos com 20 mL de solução nasal a 11,5 mg/mL.

## **FLUTEINA (LAB. EMS)**

- ▶ Caixas com 16 envelopes de 600 mg;
- ▶ frascos com 120 mL de xarope infantil a 40 mg/mL.

## **MUCOCETIL (LAB. UCI-FARMA)**

- ▶ Caixas com 16 envelopes de 100, 200 ou 600 mg;
- ▶ frascos com 100 ou 150 mL de xarope infantil a 20 mg/mL;
- ▶ frascos com 12 mL de solução nasal a 11,5 mg/mL.

## **NAC (LAB. SIGMA PHARMA)**

- ▶ Caixas com 10 ou 16 envelopes de 200 ou 600 mg;
- ▶ frascos com 100 ou 150 mL de xarope infantil a 20 mg/mL;
- ▶ frascos com 120 ou 150 mL de xarope adulto a 40 mg/mL.



## PNEUMUCIL (LAB. TEUTO)

► Frascos com 120 mL de xarope de 20 a 40 mg/mL.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A N-acetilcisteína é absorvida de modo rápido, apresentando metabolismo hepático de primeira passagem. Seu pico plasmático ocorre em 2 a 3 horas, estando 50% ligada a proteínas. A meia-vida é de 5 a 6 horas. A biodisponibilidade da N-acetilcisteína aumenta conforme a dose, e cerca de 30% é excretada urina.

A N-acetilcisteína tem sido utilizada tradicionalmente na medicina como agente mucolítico em doenças pulmonares, para intoxicação por paracetamol e em nefropatias por radiocontraste. Seu uso em psiquiatria é relativamente novo e nos últimos anos tem apresentado evidências em TUSs, no tabagismo, no transtorno do jogo, em transtornos do espectro obsessivo-compulsivo (tricotilomania, transtorno de escoriação, roer unhas, TOC), no TEA, na esquizofrenia, no TB e na doença de Alzheimer. Os estudos são, em sua maioria, pequenos, e ainda são necessárias mais evidências para que se esclareçam o real benefício da N-acetilcisteína, a dose adequada a cada patologia psiquiátrica, o tempo necessário de uso e possíveis consequências de uso de longo prazo.<sup>1-3</sup>

A N-acetilcisteína possivelmente atua em transtornos psiquiátricos caracterizados pela presença de estresse oxidativo, assim como em síndromes em que ocorrem comportamentos impulsivos/compulsivos. A ação terapêutica ocorreria por sua atividade antioxidante e sua atuação reguladora do sistema glutamatérgico.<sup>2</sup> É comercializada na forma de xarope, líquido para nebulização, ampolas para aplicação IV ou granulado para utilização por VO, dependendo da finalidade de seu uso. O pico plasmático, quando utilizada por VO, ocorre em torno de 2 a 3 horas, e sua meia-vida de eliminação é em torno de 5 a 6 horas em adultos; cerca de 30% de seu *clearance* é realizado por via urinária.<sup>2,4</sup> Os estudos que avaliam esse fármaco consideram-no seguro e com poucos efeitos colaterais.

As doses de N-acetilcisteína utilizadas em psiquiatria são bastante variadas (entre 300 e 3.600 mg/dia), em monoterapia ou como adjuvante a outros tratamentos, dependendo do estudo. Nos TUSs (metanfetamina, *Cannabis*, cocaína e tabaco), foi utilizada em

doses entre 600 e 3.600mg/dia, com resultados variados: sem efeito, redução da fissura, redução de marcadores de dano oxidativo, redução na detecção da substância em testes de urina, redução do estímulo de recompensa, redução da reatividade a estímulos relacionados com a substância. No transtorno do jogo, foi utilizada em uma dose diária de 1.800 mg, com redução de sintomas. No TOC, foi relacionada à redução de sintomas como terapia adjuvante na dose de até 2.400 mg/dia em pacientes refratários. Nas *grooming disorders* (tricotilomania, transtorno de escoriação e roer unhas), mostrou redução de sintomas em doses entre 1.200 e 2.400 mg/dia, e, na esquizofrenia, redução de sintomas negativos com 2.000 mg/dia. Demonstrou melhora em sintomas depressivos em pacientes com TB com 2.000 mg/dia e redução da irritabilidade em pacientes com TEA com o uso de até 2.700 mg/dia. De modo geral, iniciou-se com uma dose menor de N-acetilcisteína e foi aumentando-se gradualmente.<sup>3,5-9</sup>

As evidências com a N-acetilcisteína são consideradas preliminares, e são necessários ainda mais estudos adequados do ponto de vista metodológico para se estabelecer o real papel do medicamento no tratamento dos transtornos psiquiátricos.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A ação antioxidante da N-acetilcisteína dá-se por ser um precursor da glutathione (o componente cisteína da N-acetilcisteína combina-se à glicina e ao glutamato), o principal antioxidante endógeno. O estresse oxidativo (promovendo neurotoxicidade e consequente morte celular) tem sido relacionado à esquizofrenia, ao TB, ao transtorno depressivo e aos transtornos de ansiedade. Sua ação na regulação do sistema glutamatérgico ocorre também pela ação da cisteína, que no meio extracelular é trocada por glutamato intracelular. Essa manutenção dos níveis de glutamato na fenda sináptica (em especial na área do *nucleus accumbens*) resultaria no efeito sobre comportamentos compulsivo-impulsivos relacionados ao sistema de recompensa.<sup>2,3</sup> É possível que a ação terapêutica da N-acetilcisteína não seja por uma atividade doença-específica, mas por atuar em circuitos patológicos compartilhados por diferentes transtornos ou sintomas psiquiátricos.<sup>5</sup> Sua ação em cascatas inflamatórias sistêmicas também deve ser considerada. A N-acetilcisteína é capaz de reduzir as interleucinas e o fator de necrose tumoral, o que também pode apresentar efeitos em transtornos psiquiátricos.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* náusea, vômito, diarreia, irritação gastrointestinal.

*Menos comuns:* aperto no peito, broncoespasmo, estomatite, febre, hemoptise, irritação traqueobrônquica, *rash* cutâneo, rinorreia, tontura, urticária.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ quadros pulmonares com aumento de secreção, como agente mucolítico;
- ▶ intoxicação por paracetamol.

Evidências incompletas de eficácia (em psiquiatria como terapia adjuvante, segundo alguns estudos, ou monoterapia, segundo outros):

- ▶ sintomas depressivos em pacientes com TB;
- ▶ esquizofrenia;
- ▶ TOC;
- ▶ *grooming disorders* (tricotilomania, transtorno de escoriação e roer unhas);
- ▶ transtorno do jogo;
- ▶ TUSs;
- ▶ TEA.



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade à acetilcisteína ou aos demais componentes de suas formulações;
- ▶ asma aguda;
- ▶ úlcera gastroduodenal;
- ▶ crianças menores de 2 anos.



## INTOXICAÇÃO

Em casos de superdosagem, pode haver intensificação de efeitos adversos, principalmente no TGI.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Categoria B da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Não é recomendado o uso de N-acetilcisteína durante a amamentação, por não haver dados consistentes sobre sua segurança.

## **CRIANÇAS**

A N-acetilcisteína parece ser um medicamento seguro nesse grupo etário (na indicação como mucolítico), com formulações infantis específicas. Não utilizar em crianças menores de 2 anos.

## IDOSOS

Recomenda-se redução da dose inicial, com aumento gradativo conforme tolerância.



## PRECAUÇÕES

1. Apresentações efervescentes contêm fenilalanina, portanto não devem ser utilizados por pacientes com fenilcetonúria.
2. As formulações granuladas contêm açúcar, devendo ser utilizadas com cautela por diabéticos.
3. Apesar de o tratamento com N-acetilcisteína estar contraindicado a pacientes com asma aguda, ela pode ser prescrita a pacientes com asma controlada, recomendando-se, no entanto, monitoramento cuidadoso. Em casos de broncoespasmo, o tratamento deve ser imediatamente suspenso.

## REFERÊNCIAS

1. Dean O, Giorlando F, Berk M. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. J Psychiatry Neurosci. 2011;36(2):78-86. PMID [21118657]
2. Sansone RA, Sansone LA. Getting a Knack for NAC: N-Acetyl-Cysteine. Innov Clin Neurosci. 2011;8(1):10-4. PMID [21311702]
3. Berk M, Malhi GS, Gray LJ, Dean OM. The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry. Trends Pharmacol Sci. 2013;34(3):167-77. PMID [23369637]
4. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL, editors. Drug information handbook with international trade names index. 18th ed. Hudson: Lexi-Comp; 2009.
5. Hardan AY, Fung LK, Libove RA, Obukhanych TV, Nair S, Herzenberg LA, et al. A Randomized controlled pilot trial of oral N-Acetylcysteine in children with autism. Biol Psychiatr. 2012;71(11):956–61. PMID [22342106]
6. Ghanizadeh A, Moghimi-Sarani E. A randomized double blind placebo controlled clinical trial of N-Acetylcysteine added to risperidone for treating autistic disorders. BMC Psychiatry. 2013;13:196. PMID [23886027]



7. Berk M, Jeavons S, Dean OM, Dodd S, Moss K, Gama CS, et al. Nail-biting stuff? The effect of N-acetyl cysteine on nail-biting. *CNS Spectr*. 2009;14(7):357-60. PMID [19773711]
8. Berk M, Dean OM, Cotton SM, Jeavons S, Tanious M, Kohlmann K, et al. The efficacy of adjunctive N-acetylcysteine in major depressive disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(6):628-36. PMID [25004186]
9. Afshar H, Roohafza H, Mohammad-Beigi H, Haghighi M, Jahangard L, Shokouh P, et al. N-acetylcysteine add-on treatment in refractory obsessive-compulsive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(6):797-803. PMID [23131885]



# NALMEFENO

## SELINCRO (LAB. LUNDBECK)

► Caixas com 28 comprimidos de 18 mg.

Obs.: Não comercializado no Brasil.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O nalmefeno, um antagonista opioide com estrutura similar à naltrexona, atinge picos de concentração máxima aproximadamente 1,5 hora após a ingestão e atravessa facilmente a barreira hematoencefálica. A fração de nalmefeno ligada a proteína no plasma é de cerca de 30%. A meia-vida é de 12,5 horas.<sup>1,2</sup> É extensivamente metabolizado pelo fígado e excretado predominantemente na urina. Seu principal mecanismo de metabolização é a conjugação por glicuronidação, com a excreção renal sendo a principal via de eliminação do nalmefeno e de seus metabólitos. Cerca de 54% do total da dose é excretado na urina na forma de nalmefeno 3-O-glucuronídeo, enquanto o nalmefeno e seus outros metabólitos estão presentes na urina em quantidades inferiores a 3% cada um. O uso concomitante com alimentos muito gordurosos aumenta o pico de concentração plasmática em 50% e o atrasa em 30 minutos.<sup>3,4</sup>

Diversos estudos demonstraram a eficácia do nalmefeno na redução do consumo de álcool em pacientes com dependência alcoólica.<sup>5-7</sup> Após 6 meses de tratamento, o nalmefeno foi eficaz em reduzir o consumo total de álcool, o número de dias em que foi realizado consumo pesado da substância e os níveis de  $\gamma$ -GT e de transaminases, assim como em melhorar os escores na CGI. Seu uso deve ser associado a uma intervenção psicossocial focada na adesão ao tratamento e na redução do consumo de álcool. A principal melhora é observada dentro das primeiras 4 semanas de tratamento.

Deve ser usado conforme necessário: em cada dia em que o paciente perceba risco aumentado para o consumo de álcool, um cp (18 mg) deve ser tomado, de preferência 1 a 2 horas antes do tempo previsto de beber. Se o paciente já tiver consumido álcool sem ter ingerido o medicamento, deve tomar um cp logo que possível. A dose máxima é de 1 cp por dia, que pode ser ingerido com ou sem alimentos.<sup>4</sup>

A apresentação parenteral (Revex) para reverter sintomas de intoxicação por opioides teve sua produção descontinuada.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O nalmefeno é um modulador do sistema opioide com um perfil de receptores  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$  distinto. Estudos *in vitro* demonstraram que o nalmefeno é um ligante seletivo do receptor opioide com atividade antagonista nos receptores  $\mu$  e  $\delta$  e atividade agonista parcial no receptor  $\kappa$ . Estudos *in vivo* demonstraram que o nalmefeno reduz o consumo de álcool, possivelmente por meio da modulação da função córtico-mesolímbica.<sup>4</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* náuseas, tontura, insônia e dor de cabeça.

*Menos comuns:* alterações nos níveis pressóricos, alucinações, astenia, boca seca, desatenção, diminuição do apetite, diminuição da libido, dissociação, espasmos musculares, estados confusionais, fadiga, hiperidrose, inquietação, mal-estar, palpitação, parestesias, perda de peso, sonolência, taquicardia, tremores, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ redução do consumo de álcool em pacientes com dependência alcoólica.<sup>5-7</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ TEPT;<sup>8</sup>
- ▶ transtorno do jogo;<sup>9</sup>
- ▶ potencialização em pacientes com esquizofrenia;<sup>10</sup>
- ▶ transtornos alimentares.



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTAS**

- ▶ Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

## RELATIVAS

- ▶ Pacientes em uso de analgésicos opioides;
- ▶ dependência de opiáceos atual ou recente;
- ▶ sintomas agudos de abstinência de opioides;
- ▶ suspeita de uso recente de opioides;
- ▶ insuficiência hepática (classificação de Child-Pugh) e renal (taxa de filtração glomerular  $< 30$  mL/min por  $1,73$  m<sup>2</sup>) graves;
- ▶ história recente de SAA aguda (incluindo alucinações, convulsões e DT).



## INTOXICAÇÃO

Em um estudo com pacientes com diagnóstico de transtorno do jogo, doses de nalmefeno até 90 mg/dia por 16 semanas foram avaliadas. Em um estudo com pacientes com cistite intersticial, 20 deles receberam 108 mg/dia de nalmefeno por mais de 2 anos. A ingestão de dose única de 450 mg de nalmefeno foi relatada, sem que houvesse alterações na PA, na frequência cardíaca, na frequência respiratória ou na temperatura corporal. Nesses casos descritos, não foi observado padrão incomum de reações adversas, mas a experiência é limitada. O manejo de *overdose* deve ser sintomático e de observação.<sup>4</sup>



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Existem dados limitados sobre a utilização de nalmefeno em gestantes. Estudos com animais demonstraram toxicidade reprodutiva: efeitos sobre o feto em termos de redução do peso fetal e atraso na ossificação, mas não foram observadas grandes anormalidades. O nalmefeno não é recomendado durante a gravidez. Categoria B da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis por meio de experiências com animais mostraram excreção do nalmefeno e de seus metabólitos no leite. Não se sabe se o medicamento é excretado no leite humano. O risco para recém-nascidos ou lactentes não pode ser excluído. A decisão de manter ou descontinuar a amamentação ou a terapia com nalmefeno deve levar em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.



## **CRIANÇAS**

A segurança e a eficácia do uso em crianças e em adolescentes não foram estabelecidas.

## IDOSOS

Não é recomendado ajuste de dose para essa população de pacientes.



## PRECAUÇÕES

1. Não é recomendado ajuste de dose para pacientes com IR ou insuficiência hepática leve ou moderada.
2. O cp não deve ser dividido ou esmagado, porque seu conteúdo pode causar sensibilidade quando em contato direto com a pele.
3. Quando opioides devem ser administrados a um paciente em uso de nalmefeno, a dose de opiáceo necessária para obter o efeito desejado pode ser maior do que a habitual, e o paciente deve ser monitorado para sintomas de depressão respiratória. O nalmefeno deve ser interrompido temporariamente 1 semana antes da utilização prevista de opioides.
4. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar esse medicamento.
5. Parece haver um pequeno prejuízo nos desempenhos cognitivo e psicomotor após a administração de nalmefeno, mas há pouca ou nenhuma influência sobre a capacidade de dirigir ou utilizar máquinas.

## REFERÊNCIAS

1. Dixon R, Howes J, Gentile J, Hsu HB, Hsiao J, Garg D, et al. Nalmefene: intravenous safety and kinetics of a new opioid antagonist. Clin Pharmacol Ther. 1986;39(1):49-53. PMID [3943269]
2. Gal TJ, DiFazio CA, Dixon R. Prolonged blockade of opioid effect with oral nalmefene. Clin Pharmacol Ther. 1986;40(5):537-42. PMID [3533370]
3. Dixon R, Gentile J, Hsu HB, Hsiao J, Howes J, Garg D, et al. Nalmefene: safety and kinetics after single and multiple oral doses of a new opioid antagonist. J Clin Pharmacol. 1987;27(3):233-9. PMID [3680580]
4. Package Leaflet. Annex I: summary of product characteristics [capturado em 21 jan

2015]. Disponível em: <http://ec.europa.eu>

5. Mason BJ, Salvato FR, Williams LD, Ritvo EC, Cutler RB. A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56(8):719-24. PMID [10435606]
6. Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W, Mann K, ESENSE 2 Study Group. A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(11):1432-42. PMID [23562264]
7. van den Brink W, Sørensen P, Torup L, Mann K, Gual A, for the SENSE Study Group. Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study. *J Psychopharmacol*. 2014;28(8):733-744. PMID [24671340]
8. Glover H. A preliminary trial of nalmefene for the treatment of emotional numbing in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 1993; 30(4):255-63. PMID [8163362]
9. Grant JE, Potenza MN, Hollander E, Cunningham-Williams R, Nurminen T, Smits G, et al. Multicenter investigation of the opioid antagonist nalmefene in the treatment of pathological gambling. *Am J Psychiatry*. 2006;163(2):303-12. PMID [16449486]
10. Rapaport MH, Wolkowitz O, Kelsoe JR, Pato C, Konicki PE, Pickar D. Beneficial effects of nalmefene augmentation in neuroleptic-stabilized schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology*. 1993;9(2):111-5. PMID [8105790]



# NALTREXONA

**REVIA (LAB. CRISTÁLIA)**

► Caixas com 30 comprimidos de 50 mg.

## UNINALTREX (LAB. UNIÃO QUÍMICA)

► Caixas com 30 comprimidos de 50 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A naltrexona, sintetizada em 1963, um congênere sintético da oximorfona, é um antagonista opioide puro, sem propriedade agonista. É rapidamente absorvida após dose única oral de 50 mg, com taxa de absorção em torno de 96%. Aproximadamente 21% do medicamento circula ligado às proteínas plasmáticas. A metabolização hepática ocorre principalmente por redução e glicuronidação, alcançando o pico plasmático em 1 hora. A meia-vida é de 24 horas. A excreção é predominantemente renal.

A naltrexona foi aprovada pela FDA em 1995 para o tratamento da dependência de álcool. Foi o primeiro medicamento aprovado para essa condição desde a introdução do dissulfiram.<sup>1,2</sup> A eficácia da naltrexona no tratamento, principalmente por curto prazo, foi corroborada em diversos ensaios clínicos e metanálises.<sup>3</sup>

No tratamento do transtorno por uso de álcool, a naltrexona deve ser utilizada continuamente por pelo menos 12 semanas, e a dose preconizada é de 50 mg/dia administrada por VO. O tratamento de manutenção com a naltrexona depende da avaliação periódica da resposta ao fármaco, podendo ser necessário ajuste de dose. A eficácia da naltrexona em longo prazo para o tratamento do alcoolismo ainda não está totalmente estabelecida. A naltrexona geralmente é utilizada combinada a intervenções psicossociais.<sup>3,4</sup>

A naltrexona também é empregada na terapia de manutenção para dependentes de opioides após a desintoxicação. Em usuários de heroína, a naltrexona deve ser iniciada 7 dias após a desintoxicação. Para os usuários de metadona e outros opioides de longa ação, somente deve ser administrada após 10 a 14 dias de desintoxicação. No tratamento da dependência de opioides, a naltrexona pode ser administrada em dose de 150 mg (VO) a cada 3 dias, pois mantém seu efeito por 72 horas. Contudo, uma metanálise demonstrou que a naltrexona por VO não foi superior ao placebo no tratamento de manutenção em dependentes de opioides.<sup>5</sup> Um ECR, duplo-cego, multicêntrico, evidenciou que uma formulação de liberação prolongada de naltrexona,

administrada 1 vez por mês, foi mais eficaz que o placebo no tratamento da dependência de opioides.<sup>6</sup>

Ensaios clínicos também têm demonstrado a eficácia da naltrexona associada à bupropiona na diminuição de peso e na melhora de parâmetros metabólicos em pacientes obesos ou com sobrepeso.<sup>7-9</sup> Um ensaio clínico, multicêntrico, randomizado, demonstrou que 16% dos pacientes que receberam placebo tiveram queda de 5% ou mais no peso corporal comparados a 48% dos que receberam 32 mg de naltrexona associados a 360 mg de bupropiona e a 39% dos que receberam 16 mg de naltrexona associados a 360 mg de bupropiona.<sup>9</sup> O tratamento medicamentoso não foi associado a depressão ou ideação suicida. Todavia, pacientes que utilizaram a combinação medicamentosa apresentaram mais efeitos colaterais, principalmente náusea, e taxas mais altas de abandono ao tratamento que o grupo placebo.<sup>9</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A euforia e o relaxamento, produzidos pela ingestão de álcool, estariam relacionados à liberação dos opioides endógenos envolvidos com a via de prazer e recompensa no sistema mesolímbico dopaminérgico. A naltrexona, um antagonista opioide puro, age bloqueando a liberação dos opioides endógenos, tornando o hábito de beber menos prazeroso.<sup>10</sup>

Alcoolistas que utilizam 50 mg de naltrexona por dia, quando ingerem álcool, costumam relatar que não sentem vontade de continuar bebendo e referem sedação.<sup>10</sup> A naltrexona evitaria, assim, que um lapso (uso eventual de álcool) se transformasse em uma recaída (retorno ao padrão de uso nocivo), possivelmente por bloquear o reforço positivo da ingestão inicial de álcool.<sup>10</sup> Esse medicamento necessita de adesão e uso contínuo para eficácia.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* ansiedade, cefaleia, insônia, náusea, síndrome de abstinência de opioides (em dependentes ativos), tontura, vômito.

*Menos comuns:* artralgia, anorexia, câibra, depressão, dor abdominal, dores musculares, ER, exantema cutâneo, fadiga, insuficiência hepática, ideação suicida, perda de cabelo, perda de peso, trombocitopenia.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ transtorno por uso de álcool.<sup>1-4</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ terapia de manutenção de dependentes de opioides após a desintoxicação;<sup>6</sup>
- ▶ associada à bupropiona para perda de peso em pacientes com sobrepeso ou obesidade;<sup>7-9</sup>
- ▶ dependência de cocaína em alcoolistas;
- ▶ associada à terapia de exposição no tratamento de TEPT e alcoolismo comórbidos;<sup>11</sup>
- ▶ associada à bupropiona no tratamento do tabagismo em obesos;
- ▶ associada a adesivos de nicotina no tratamento do tabagismo;
- ▶ fibromialgia;
- ▶ transtorno do jogo;
- ▶ cleptomania.



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Reação alérgica;
- ▶ uso concomitante de opioides;
- ▶ insuficiência hepática ou hepatite aguda.



## INTOXICAÇÃO

A observação de humanos que ingeriram doses acima de 800 mg/dia por 1 semana não revelou alterações significativas.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS



## **GRAVIDEZ**

Durante a gravidez, deve-se evitar o uso desse medicamento, pois estudos com animais demonstraram potencial teratogênico. Não há estudos envolvendo humanos. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

A presença da naltrexona no leite materno é desconhecida. Deve-se, portanto, evitar a amamentação durante seu uso ou suspender o tratamento durante esse período.

## **CRIANÇAS**

A eficácia e a segurança do uso de naltrexona em crianças e adolescentes abaixo dos 18 anos não estão devidamente estabelecidas. Estudos demonstram que a naltrexona pode ser utilizada no tratamento de sintomas neuropsiquiátricos em crianças com TEA.<sup>12</sup>

## **IDOSOS**

Desde que saudáveis, não há precaução a ser tomada.



## **LABORATÓRIO**

O uso de doses elevadas de naltrexona em longo prazo pode aumentar a TGP/AST e a TGO/ALT em 20% dos pacientes, portanto recomenda-se verificação periódica de provas de função hepática.



## **PRECAUÇÕES**

1. Como pode causar fadiga, é necessária a restrição de atividades que exijam reflexos intactos, como, por exemplo, operar máquinas perigosas.
2. A naltrexona tem o potencial de causar lesão hepática quando administrada em doses excessivas. É contraindicada a pacientes com hepatite aguda ou deficiência hepática, e seu uso em pacientes com doença hepática ativa deve ser cuidadosamente considerado, tendo em vista seus efeitos hepatotóxicos. A naltrexona não parece ser hepatotóxica nas doses geralmente recomendadas. Recomenda-se 13monitorar a função hepática antes e durante o tratamento.
3. A naltrexona, quando utilizada para tratar a dependência de opioides, deve ser iniciada após a desintoxicação completa, pois pode precipitar síndrome de abstinência, devido ao seu efeito antagonista.

## **REFERÊNCIAS**

1. O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsaville B. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study. Arch Gen Psychiatry. 1992;49(11):881-7. PMID [1444726]

2. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(11):876-80. PMID [1345133]
3. Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Naltrexone for the treatment of alcoholism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005;8(2):267-80. PMID [15850502]
4. Rosner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12):CD001867. PMID [21154349]
5. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A. Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;16(2):CD001333. PMID [21491383]
6. Krupitsky E, Nunes EV, Ling W, Illeperuma A, Gastrfriend DR, Silverman BL. Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomized trial. *Lancet*. 2011;377(9776):1506-13. PMID [21529928]
7. Billes SK, Greenway FL. Combination therapy with naltrexone and bupropion for obesity. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(11):1813-26. PMID [21689063]
8. Greenway FL, Dunayevich E, Tollefson G, Erickson J, Guttadauria M, Fujioka K, et al. Comparison of combined bupropion and naltrexone therapy for obesity with monotherapy and placebo. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2009;94(12):4898-906. PMID [19846734]
9. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9741):595-605. PMID [20673995]
10. Herz A. Endogenous opioid systems and alcohol addiction. *Psychopharmacology*. 1997;129(2):99-111. PMID [9040115]
11. Foa EB, Yuskos DA, McLean CP, Suvak MK, Bux DA Jr, Oslin D, et al. Concurrent naltrexone and prolonged exposure therapy for patients with comorbid alcohol dependence and PTSD: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(5):488-95. PMID [23925619]
12. Elchaar GM, Maisch NM, Augusto LM, Wehring HJ. Efficacy and safety of naltrexone use in pediatric patients with autistic disorder. *Ann Pharmacother*. 2006;40(6):1086-95. PMID [16735648]



# NICOTINA

## **NICORETTE (LAB. JOHNSON & JOHNSON)**

- ▶ Caixas com 7 adesivos de 8,3 mg;
- ▶ caixas com 7 adesivos de 16,6 mg;
- ▶ caixas com 7 adesivos de 24,9 mg;
- ▶ caixas com 30 gomas de 4 mg;
- ▶ caixas com 60 gomas de 4 mg;
- ▶ caixas com 210 gomas de 4 mg.

## **NICORETTE MINT (LAB. JOHNSON & JOHNSON)**

- ▶ Caixas com 30 gomas de 2 mg;
- ▶ caixas com 30 gomas de 4 mg.

## **NICOTINELL (LAB. NOVARTIS)**

- ▶ Caixas com 7 adesivos de 7 mg;
- ▶ caixas com 7 adesivos de 14 mg;
- ▶ caixas com 7 adesivos de 21 mg;
- ▶ caixas com 14 adesivos de 7 mg, 14 adesivos de 14 mg e 42 adesivos de 21 mg.



## NIQUITIN (LAB. GLAXOSMITHKLINE)

- ▶ Caixas com 7 adesivos de 7 mg;
- ▶ caixas com 7 adesivos de 14 mg;
- ▶ caixas com 7 adesivos de 21 mg;
- ▶ caixas com 4 pastilhas de 2 mg;
- ▶ caixas com 36 pastilhas de 2 mg;
- ▶ caixas com 4 pastilhas de 4 mg;
- ▶ caixas com 36 pastilhas de 4 mg.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A TRN é utilizada com o objetivo de diminuir os sintomas de abstinência e a intensidade da fissura após a cessação do tabagismo.<sup>1,2</sup> Em geral, recomenda-se a utilização da TRN quando há alta dependência da substância, como, por exemplo, quando o teste de Fagerström apresenta escore acima de 5 ou quando há história de síndrome de abstinência após períodos sem a substância. A TRN deve ser introduzida logo que o paciente parar de fumar e apresenta-se em duas formas: (1) liberação lenta: adesivos transdérmicos; e (2) liberação rápida: goma, inalador, *spray* nasal e pastilhas. A eficácia das diferentes apresentações é similar, mas a adesão ao tratamento parece ser maior com a utilização do adesivo.<sup>3</sup> Todas as formas de TRN liberam nicotina para o cérebro em quantidade e velocidade menores que o cigarro. No Brasil, ela está disponível por meio do adesivo transdérmico, da goma de mascar e da pastilha.<sup>1,2</sup>

A nicotina via transdérmica é apresentada sob a forma de adesivo a ser colocado diretamente na pele, para pronta absorção. Em indivíduos saudáveis, o perfil de absorção é caracterizado por um retardo inicial de 1 a 2 horas, seguido de um aumento progressivo até atingir seu pico 8 a 10 horas após a colocação do adesivo. Cerca de 10% da quantidade total de nicotina só será liberada da pele para a circulação sistêmica após a remoção do adesivo. A ligação da nicotina às proteínas plasmáticas é de 5%, sua metabolização é hepática, e seus principais metabólitos são a cotinina e a nicotina-1-N-óxido. Apenas uma pequena quantidade de nicotina é eliminada inalterada na urina. A nicotina administrada VO é extensamente metabolizada no fígado. As gomas e pastilhas impedem esse metabolismo de primeira passagem por meio da absorção pela mucosa da boca. O pico de absorção VO é atingido aos 30 minutos de mastigação.

Os níveis séricos de nicotina alcançados dessa forma são consideravelmente inferiores àqueles obtidos ao fumar cigarro. A metabolização é predominantemente hepática. A taxa de ligação da nicotina às proteínas plasmáticas é de 5%. A excreção é renal, sendo a cotinina e a trans-3-hidroxicotinina os principais metabólitos ativos.

Diversos ECRs e metanálises evidenciam a eficácia da TRN no tratamento da cessação do hábito de fumar.<sup>4-7</sup> Em suas diferentes apresentações, está associada a um aumento de 50 a 70% nas taxas de cessação do tabagismo em relação ao placebo.<sup>1,2</sup> Uma metanálise demonstrou que pacientes tratados com adesivos de nicotina apresentavam, após 6 meses, taxas de cessação do tabagismo em uma proporção 2 a 3 vezes maior do que os pacientes tratados com placebo.<sup>7</sup> A TRN por meio de adesivos, combinada com outras formas de liberação de nicotina, pode ser útil a pacientes que não obtiveram abstinência com uma única forma de liberação.<sup>1,2</sup>

O adesivo faz uma liberação lenta e contínua de nicotina. Deve ser trocado diariamente, de preferência sempre na mesma hora, e aplicado na região do tronco ou dos braços, fazendo-se um rodízio do local da aplicação a cada 24 horas. A região da pele deve estar protegida da exposição solar direta e não ter muitos pelos. Os adesivos poderão ser removidos antes de dormir, caso dificultem o sono. Um novo adesivo deverá, então, ser aplicado ao acordar. Entretanto, o uso por 24 horas é recomendável devido ao desejo intenso de fumar que costuma ocorrer pela manhã. Um mesmo adesivo não deve ser deixado na pele por mais de 24 horas, devido à redução da concentração de nicotina após esse tempo. A dose deve ser prescrita de acordo com o consumo médio de cigarros/dia, variando de 14 a 21 mg/dia, considerando-se 1 mg para cada cigarro fumado, podendo ser aumentada a critério médico. A redução da dose deve ser realizada em intervalo de 4 a 6 semanas, e o período total de uso deve ser de 6 a 14 semanas.

A dose de nicotina via goma de mascar é individualizada de acordo com o número de cigarros fumados ao dia. Recomenda-se a ingestão de um gole de água antes de mascar a goma para a regularização do pH bucal e retirada de resíduos alimentares que possam interferir na absorção de nicotina. Em pacientes que costumavam fumar mais de 20 cigarros por dia, recomenda-se a goma de 4 mg; indivíduos com menor consumo diário de cigarros devem iniciar o tratamento com a goma de 2 mg. Ela pode ser mastigada toda vez que houver desejo de fumar, ou de hora em hora, durante o dia. Cada goma deve ser mastigada intermitentemente até o aparecimento de um forte sabor ou de uma leve sensação de formigamento na mucosa oral. Nesse momento, deve-se parar a mastigação, colocar a goma entre a bochecha e a gengiva até que o forte sabor ou o formigamento tenha desaparecido e, então, reiniciar o processo de mastigação. Em 30 minutos de mastigação, toda a nicotina é liberada, e a goma deve ser descartada. A

dose média utilizada é de 8 a 12 gomas/dia. Recomenda-se que a dose máxima não exceda 24 gomas ao dia. O tratamento prevê diminuição gradativa do número de gomas e pode estender-se por até 3 meses. Quando o consumo diário chegar a 1 ou 2 gomas, ele deve ser interrompido.

A cessação do tabagismo é recomendada ao iniciar a TRN devido ao risco de superdosagem de nicotina. Deve-se ajustar a dose durante todo o tratamento. Caso surjam sinais de efeitos tóxicos (náusea, salivação, palidez, dor abdominal, sudorese, cefaleia, tontura, tremores, etc.), a dose deve ser reduzida ou suspensa. A intoxicação nicotínica, embora rara em adultos, pode ocorrer quando os indivíduos que usam o adesivo continuam fumando. O tratamento se faz com a interrupção do medicamento e medidas de suporte.<sup>1,2</sup>

O tempo médio de uso da TRN costuma variar entre 8 e 12 semanas e pode ser prolongado por até 1 ano. Ao longo do tratamento, recomenda-se a diminuição gradual das dosagens de nicotina até a suspensão total da terapia de reposição. O tempo indicado de tratamento é de 6 a 12 semanas.<sup>1,2</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A nicotina é um antagonista dos receptores de nicotina do SNC e periférico e tem efeitos acentuados no SNC e no sistema cardiovascular. Quando utilizada em produtos associados ao tabaco, demonstrou causar dependência e síndrome de abstinência relacionadas aos sintomas de retirada do tabaco. A TRN, seja qual for sua forma, reduz significativamente a intensidade do desejo de fumar e os sintomas decorrentes da abstinência de nicotina.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* reações cutâneas como bolhas, eritema, prurido, *rash* e sensação de

queimação no local de aplicação do adesivo, irritação da boca e garganta.

*Menos comuns:* dor epigástrica, dor na articulação temporomandibular, insônia, náusea e parestesias periorais.



## INDICAÇÕES

- Tratamento da dependência de nicotina.<sup>1-7</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- Pós-IAM imediato;
- arritmias cardíacas graves;
- *angina pectoris* instável ou progressiva;
- AVC recente.

Nesses casos, deve-se levar em conta a relação risco-benefício da TRN. A decisão deve ser tomada em conjunto com o clínico responsável pelo paciente.



## INTOXICAÇÃO

Não há relatos de intoxicação com o uso correto da TRN segundo as instruções de uso e a posologia indicada. Os sinais e os sintomas de superdose são iguais àqueles encontrados na intoxicação aguda por nicotina: salivação aumentada, palidez, vômito, dor abdominal, diarreia, palpitações, sudorese, cefaleia, tontura, fraqueza, tremores e

confusão mental. Em casos extremos, podem ocorrer insuficiência respiratória e cardíaca e convulsões.

Nos casos de superdose, a conduta é retirar imediatamente o adesivo, lavar a pele do local com água (não usar sabão) e secar. Outras medidas, como respiração artificial e tratamento da hipotensão, devem ser tomadas quando necessário. A retirada do adesivo não interrompe a absorção de nicotina na pele por um provável efeito *depot*; por isso, é necessário observar o paciente por várias horas.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

O tabagismo durante a gestação está associado a uma variedade de complicações, tanto para a gestante quanto para o feto, como abortamento precoce, baixo peso ao nascer, nascimento prematuro, descolamento de placenta e aumento da mortalidade.<sup>1</sup> A eficácia e a segurança da TRN durante a gestação ainda não foram devidamente estabelecidas, e ainda não existem recomendações definitivas sobre essa questão.<sup>8,9</sup> Assim, seu emprego está indicado apenas quando os riscos de continuar fumando forem maiores do que o risco do tratamento. Categoria D da FDA.

## **LACTAÇÃO**

A nicotina é excretada no leite materno, portanto o adesivo deve ser evitado durante a lactação.<sup>1</sup>

## **CRIANÇAS**

O uso desse medicamento é contraindicado a menores de 12 anos.



## **IDOSOS**

Em idosos hígidos, não há restrição para o uso de adesivo de nicotina como adjuvante do tratamento do tabagismo.



## **LABORATÓRIO**

Não há dados quanto à interferência desse medicamento em exames laboratoriais.



## **PRECAUÇÕES**

1. Pacientes sob uso de adesivo de nicotina que não pararam de fumar ou estão utilizando outra forma de nicotina concomitante, como a goma, por exemplo, devem ficar atentos para os sintomas de superdosagem.
2. Deve ser utilizado com cautela em pacientes com DCVs graves, distúrbios vasculares periféricos, HAS e úlceras gástricas ou duodenais.
3. A nicotina pode estimular a liberação de adrenalina. Portanto, a TRN deve ser usada com cautela em portadores de DM, hipertireoidismo e FEO.
4. Deve-se monitorar o desenvolvimento de transferência da dependência do tabaco para a TRN, a qual, ainda assim, seria menos prejudicial ao paciente do que a própria dependência do tabagismo.
5. Pacientes com doenças dermatológicas crônicas generalizadas, como psoríase, dermatite crônica ou urticária, não devem usar adesivos transdérmicos de nicotina.
6. As pastilhas não contêm açúcar, mas contêm aspartame, que pode ser metabolizado em fenilalanina, portanto devem ser utilizadas com cautela por pacientes com fenilcetonúria.

## **REFERÊNCIAS**

1. Reichert J, Araújo JA, Gonçalves CM, Godoy I, Chatkin JM, Sales MP, et al. Diretrizes para a cessação do tabagismo. *J Bras Pneumol*. 2008;34(10):845-80. PMID [19009219]
2. Marques ACPR, Campana A, Gigliotti AP, Lourenço MTC, Ferreira MP, Laranjeira R. Consenso sobre o tratamento da dependência de nicotina. *Rev Bras Psiquiatr*. 2001;23:200-14.
3. Hajek P, West R, Foulds J, Nilsson F, Burrows S, Meadow A. Randomized comparative trial of nicotine polacrilex, a transdermal patch, nasal spray, and an inhaler. *Arch Int Med*. 1999;159(17):2033-8. PMID [10510989]
4. Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, Baker TB. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation. *JAMA*. 1994;271(24):1940-7. PMID [8201739]
5. Fiore MC, Kenford SL, Jorenby DE, Wetter DW, Smith SS, Baker TB. Two studies of the clinical effectiveness of the nicotine patch with different counseling treatments. *Chest*. 1994;105(2):524-33. PMID [8306757]
6. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapies for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD000146. PMID [7904003]
7. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD000146. PMID [18253970]
8. Coleman T, Chamberlain C, Cooper S, Leonardi-Bee J. Efficacy and safety of nicotine replacement therapy for smoking cessation in pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2011;106(1):52-61. PMID [21054620]
9. Coleman T, Chamberlain C, Dayey MA, Cooper SE, Leonardi-Bee J. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(9):CD010078. PMID [22375972]



**NITRAZEPAM**



**SONEBON**

5 mg

## **NITRAPAM (LAB. CRISTÁLIA)**

- ▶ Caixas com 200 comprimidos de 5 mg.

## **NITRAZEPAM (LAB. EMS)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 5 mg.

## **NITRAZEPAM (LAB. EMS, SIGMA)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 5 mg.

## **SONEBON (LAB. EMS, SIGMA)**

► Caixas com 20 comprimidos de 5 mg.



### **FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR**

O nitrazepam é um derivado BZD com ação prolongada e hipnótica intensa. É bem absorvido por VO, geralmente apresentando boa tolerância gástrica. É metabolizado pelo fígado, e sua meia-vida varia de 17 a 28 horas. Aproximadamente 30% são excretados inalterados na urina.<sup>1</sup> Sua concentração plasmática aumenta gradualmente, atingindo o estado de equilíbrio entre 4 e 7 dias após o início do uso, e está associada a efeitos sedativos residuais. Aparentemente, não existem diferenças inter-raciais em relação aos parâmetros farmacocinéticos, como a velocidade de metabolização, bem como a respeito de idade, peso ou altura.<sup>2,3</sup>

O nitrazepam apresenta propriedades sedativas, hipnóticas, ansiolíticas, miorrelaxantes e anticonvulsivantes. Como hipnótico, apresentou eficácia semelhante à da zopiclona no tratamento da insônia.<sup>4</sup> A dose inicial é de 5 mg ao deitar, podendo ser aumentada para 10 mg. Determina um tempo total de sono entre 6 a 8 horas e proporciona adormecimento rápido (entre 15 e 30 min). Na dosagem de 5 mg, tem potencial hipnogênico semelhante a 100 mg de fenobarbital ou 1 g de hidrato de cloral. Também foi efetivo em reduzir a ansiedade pré-operatória, possibilitando a utilização de doses menores de anestésico.<sup>5</sup>

A interrupção abrupta do uso do medicamento pode precipitar síndrome de abstinência, principalmente após tratamento prolongado e, sobretudo, em doses elevadas. Os sintomas podem incluir desde irritabilidade, ansiedade, mialgia, tremores, insônia de rebote e vômito até convulsões ou estados de mal convulsivo.<sup>1</sup> Para evitar esse fenômeno, deve-se reduzir progressivamente a dose.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O nitrazepam potencializa o efeito inibitório do GABA, modulando a atividade dos receptores GABA A por meio de sua ligação com o sítio específico (receptores BZDs). Tal ligação altera a conformação desses receptores, aumentando a afinidade do GABA com seus próprios receptores e com a frequência da abertura dos canais de cloro, cuja entrada no neurônio é regulada por esse neurotransmissor, promovendo a hiperpolarização da célula. O resultado dessa hiperpolarização é um aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* sonolência, sedação, fadiga, relaxamento muscular, ataxia, déficit de atenção, disartria.

*Menos comuns:* agitação, agressividade, alteração da libido, alteração da função hepática, alucinações, amnésia anterógrada, ansiedade de rebote, aumento da secreção brônquica, boca seca, bradicardia, cefaleia, cólica abdominal, constipação, déficit de memória, dependência, desinibição, diarreia, diminuição do apetite, diplopia, disforia, distonia, dor nas articulações, erupção cutânea, espasmos musculares, euforia, hipotonia, ilusão, impotência, incontinência urinária, inquietude, irritabilidade, insônia de rebote, náusea, palpitação, parestesias, perda do apetite, pesadelos, prurido, psicose, raiva, retenção urinária, síndrome de confusão onírica, sudorese, taquicardia, tontura, tremor, vertigem, visão borrada, vômitos.





## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ insônia;<sup>4</sup>
- ▶ sedação pré-cirúrgica.<sup>5</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTA**

- ▶ Hipersensibilidade ao nitrazepam ou a qualquer outro componente da fórmula.

## RELATIVAS

- ▶ Apneia do sono;
- ▶ GAF;
- ▶ drogadição;
- ▶ insuficiência respiratória ou DPOC;
- ▶ *miastenia gravis*;
- ▶ comprometimento da função hepática;
- ▶ dificuldade de deglutição em crianças (agravamento da).



## INTOXICAÇÃO

O nitrazepam deve ser utilizado com cuidado em pacientes com risco de broncoespasmo. Um relato de caso descreve a situação de um paciente com epilepsia mioclônica resistente que apresentou grave disfagia cricofaríngea, peristaltismo esofágico anormal e broncoespasmo durante o uso de nitrazepam. Tais manifestações cessaram com a retirada do medicamento.<sup>6</sup>

Entre os potenciais sintomas de intoxicação, destacam-se: ataxia, disartria, sonolência, confusão, diminuição dos reflexos, tontura, redução dos batimentos cardíacos, fraqueza grave e coma.

## MANEJO

- ▶ Monitorar a respiração, o pulso e a PA.
- ▶ Adotar medidas de suporte gerais (hidratação parenteral e permeabilidade de vias aéreas).
- ▶ O esvaziamento gástrico pode ser útil se a ingestão for recente.

O flumazenil pode ser útil no tratamento e no diagnóstico diferencial das intoxicações. Aplica-se 0,3 mg, IV, em 15 segundos, com doses subsequentes de 0,3 mg a cada 60 segundos até o máximo de 2 mg. Caso não ocorra melhora significativa do estado de consciência e da função respiratória após doses repetidas do medicamento, pensar em coma de etiologia não benzodiazepínica. Nesses casos, solicitar *screening* de urina para detectar outras substâncias. Em pacientes tratados cronicamente com BZDs, o uso do flumazenil deve ser lento, pois podem surgir sintomas de abstinência.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Não foi confirmada associação entre o uso de nitrazepam no primeiro trimestre de gestação e teratogenia.<sup>7</sup> Ressalta-se que sempre deve ser ponderada a relação risco-benefício do uso de BZDs nessas condições. Se possível, evitar a utilização do medicamento no 1º e no 3º trimestres da gravidez.

A administração de BZDs de longa ação durante a gestação pode causar intoxicação no recém-nascido com variável intensidade e duração, além da possibilidade de ocorrência de sintomas relacionados à síndrome de abstinência (hiperexcitabilidade, tremor, vômito, diarreia). É desaconselhado o uso de doses elevadas de BZDs no trimestre final da gravidez em razão do potencial risco de hipotonia, hipotermia e complicações respiratórias no recém-nascido (síndrome do bebê hipotônico).<sup>1</sup> A concentração de BZDs no cordão umbilical pode ser maior do que no plasma materno, e tanto o feto quanto o recém-nascido são menos capazes de metabolizá-los do que o adulto.

## **LACTAÇÃO**

Um estudo verificou a concentração de nitrazepam no leite materno em mães que, à noite, haviam ingerido 5 mg do medicamento na enfermaria durante 5 dias após o parto e observou que as concentrações séricas variaram de 1 a 1,5 mg/mL. As concentrações no leite variaram de 30 mmol/L, no primeiro dia, até 48 mmol/L, no quinto dia. A relação entre a concentração de nitrazepam no plasma e a concentração no leite, 7 horas após a ingestão, foi de 0,27; os autores concluíram que o nitrazepam é seguro para uso durante os primeiros dias após o parto quando utilizado por um curto período.<sup>8</sup> Outros pesquisadores desaconselham o uso de nitrazepam pelas mães durante o período de amamentação.

## **CRIANÇAS**

A eficácia e a segurança do nitrazepam em crianças não estão estabelecidas.

## IDOSOS

Estudos demonstraram a eficácia do nitrazepam em idosos. Em um ensaio clínico, o nitrazepam mostrou-se efetivo e bem tolerado no tratamento de pacientes geriátricos durante 14 noites sob doses de 5 mg/dia. A insônia, entretanto, voltou quando o tratamento foi interrompido.<sup>9</sup>

Outro estudo verificou que os idosos são mais sensíveis ao nitrazepam do que os pacientes jovens, apresentando sonolência até 36 horas após a ingestão, embora não tenha detectado diferenças em relação a concentrações plasmáticas e à meia-vida.<sup>10</sup> Como regra, deve-se usar o nitrazepam em doses menores (2,5 a 5,0 mg/dia) e com cautela, pois pode produzir ataxia, tontura e sedação excessiva. É preferível empregar hipnóticos de meia-vida mais curta.

Reações paradoxais como inquietude, agitação, irritabilidade, agressividade, ilusão, raiva, pesadelos, alucinações, psicoses e comportamento inadequado podem ocorrer com o uso de BZDs. Em tais situações, descontinuar o uso do medicamento. Esses efeitos são mais prováveis em idosos.



## LABORATÓRIO

A dosagem laboratorial não é utilizada rotineiramente.



## PRECAUÇÕES

1. Alertar o paciente para que tenha cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas, pois seus reflexos ficam diminuídos com o nitrazepam.
2. Evitar o uso em idosos, pois há comprometimento do desempenho cognitivo/motor durante o dia.
3. Evitar o uso concomitante de bebidas alcoólicas, pois podem ocorrer hipotensão,



diminuição do nível de consciência e redução da frequência respiratória. Ter cautela também com a associação a outras substâncias que potencializem o efeito sedativo (p. ex., barbitúricos).

4. Alcoolistas, usuários de drogas e pessoas com transtornos da personalidade graves costumam abusar dos BZDs. Evitar prescrevê-los a tais pacientes.
5. Sempre que possível, o período de uso deve ser breve, suspendendo-se o medicamento assim que houver alívio de sintomas.
6. Após o uso crônico, retirar lentamente o medicamento.
7. A posologia deve ser adaptada para pacientes com função renal e/ou hepática comprometida.

## REFERÊNCIAS

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Sonebon<sup>®</sup> (Nitrazepam) [Internet]. [capturado em 21 jan 2015]. Disponível em: <http://www4.anvisa.gov.br>.
2. Muraoka M, Tada K, Nogami Y, Ishikawa K, Nagoya T. Residual effects of repeated administration of triazolam and nitrazepam in healthy volunteers. *Neuropsychobiology*. 1992;25(3):134-9. PMID [1407479]
3. Van Gerven JM, Uchida E, Uchida N, Pieters MS, Meinders AJ, Schoemaker RC, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of nitrazepam in healthy volunteers: an interethnic comparative study between Japanese and European volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1998;38(12):1129-36. PMID [11301565]
4. Dündar Y, Dodd S, Strobl J, Boland A, Dickon R, Wally T. Comparative efficacy of newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2004;19(5):305-22. PMID [15252823]
5. Pakkanen A, Kanto J, Kangas L, Mansikka M. Comparative study of the clinical effects of tofizopam, nitrazepam and placebo as oral premedication. *Br J Anaesth*. 1980;52(10):1009-12. PMID [7002178]
6. Lim HC, Nigro MA, Beierwaltes P, Tolia V, Wishnow R. Nitrazepam-induced cricopharyngeal dysphagia, abnormal esophageal peristalsis and associated bronchospasm: probable cause of nitrazepam-related sudden death. *Brain Dev*. 1992;14(5):309-14. PMID [1456385]
7. Serreau R. Drugs during preeclampsia. Fetal risks and pharmacology. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2010;29(4):37-46. PMID [20347563]

8. Matheson I, Lunde PK, Bredesen JE. Midazolam and nitrazepam in the maternity ward: milk concentrations and clinical effects. *Br J Clin Pharmacol*. 1990;30(6):787-93. PMID [2288825]
9. Viukari M, Jaatinen P, Kylmamaa T. Flunitrazepam and nitrazepam as hypnotics in psychogeriatric inpatients. *Clin Ther*. 1983;5(6):662-70. PMID [6627292]
10. Castleden CM, George CF, Mercer D, Hallet C. Increased sensitivity to nitrazepam in old age. *Br Med J*. 1977;1(6052):10-2. PMID [318894]



**NORTRIPTILINA**



**PAMELOR**  
10 mg



**PAMELOR**  
25 mg



**PAMELOR**  
50 mg



**PAMELOR**  
75 mg



**GENÉRICO**  
10 mg  
(EUROFARMA)



**GENÉRICO**  
25 mg  
(EUROFARMA)



**GENÉRICO**  
50 mg  
(EUROFARMA)



**GENÉRICO**  
50 mg  
(MEDLEY)



**GENÉRICO**  
75 mg  
(MEDLEY)

## **CLORIDRATO DE NORTRIPTILINA (LAB. EUROFARMA)**

- ▶ Caixas com 30 cápsulas de 10, 25 ou 50 mg.

## **CLORIDRATO DE NORTRIPTILINA (LAB. HIPOLABOR)**

► Caixas com 20, 30 ou 500 cápsulas de 75 mg.

## **CLORIDRATO DE NORTRIPTILINA (LAB. MEDLEY)**

► Caixas com 20 ou 30 cápsulas de 50 ou 75 mg.

## **CLORIDRATO DE NORTRIPTILINA (LAB. RANBAXY)**

► Caixas com 20 comprimidos de 25 mg ou 30 comprimidos de 25, 50 ou 75 mg.



## **NORTRIP (LAB. TEUTO)**

► Caixas com 20 ou 300 cápsulas de 25, 50 ou 75 mg.

## PAMELOR (LAB. NOVARTIS)

- Embalagens com 20 ou 30 cápsulas de 10, 25, 50 ou 75 mg;
- frascos com 100 mL de solução oral a 2 mg/mL.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A nortriptilina é uma amina secundária do grupo dos ADTs. É um metabólito ativo da amitriptilina que, após sofrer desmetilação, se transforma em um composto com características distintas, mais noradrenérgico. É bem absorvida por VO e apresenta alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas. Considerada terapêutica, sua concentração sérica associada a melhores respostas de tratamento está entre 50 e 150 ng/mL (com uma “janela terapêutica” bem definida). É metabolizada no fígado pela CYP2D6. A meia-vida é de 12 a 56 horas em jovens e adultos, podendo chegar a 90 horas em idosos. Sua excreção ocorre basicamente por via renal (a 10-hidroxinortriptilina é seu principal metabólito). Como o *clearance* renal dos hidroximetabólitos tende a diminuir com a idade, as concentrações de hidroxinortriptilina podem estar substancialmente elevadas em idosos.<sup>1</sup>

A nortriptilina é indicada principalmente no tratamento do TDM, tanto em adultos<sup>1,2</sup> quanto em idosos,<sup>3,4</sup> e na cessação do hábito de fumar.<sup>5</sup> Alguns estudos sugerem que ela seria mais eficaz, quando comparada a ISRSs, no tratamento do TDM<sup>6</sup> e que teria benefício também em depressões refratárias.<sup>7</sup> Além disso, em um estudo recente, a nortriptilina aumentou a eficácia da ECT e reduziu os efeitos colaterais cognitivos desse procedimento, endossando o uso combinado.<sup>8</sup>

As doses variam entre 50 e 150 mg em função do peso, da idade e das condições clínicas do paciente. Pode ser administrada em dose única diária, geralmente à noite, pois sua meia-vida é longa, e sua absorção, a partir do estômago, lenta (de 4 a 9 horas).<sup>1</sup>

O tratamento para depressão com nortriptilina deve ser iniciado com 10 ou 25 mg e aumentado gradualmente (25 mg a cada 2 dias ou com intervalo maior em idosos) até ser atingida a dose terapêutica. O ajuste posológico deve ser determinado pela resposta clínica, que pode ocorrer em até 6 semanas, e pelo aparecimento de qualquer evidência de intolerância aos efeitos adversos. Doses baixas (de 30 a 50 mg/dia) são

recomendáveis para idosos e adolescentes. A retirada deve ser gradual, podendo ser feita após o período de 6 a 12 meses da remissão completa dos sintomas em um primeiro episódio depressivo, ou após 2 a 5 anos em episódios recorrentes.<sup>1</sup>

No tratamento da cessação do hábito de fumar, 2 a 5 semanas antes de parar, a nortriptilina deve ser iniciada com 25 mg/dia à noite até ser atingida a dose de 75 a 100 mg/dia ou a máxima quantidade tolerada.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A nortriptilina bloqueia predominantemente a recaptação da noradrenalina nos neurônios pré-sinápticos, aumentando, assim, as concentrações desse neurotransmissor na fenda. Sua administração crônica produz alterações complexas na sensibilidade e no número de sítios receptores, tanto pré como pós-sinápticos (*down regulation*). A nortriptilina tem ação predominantemente noradrenérgica, atuando de maneira menos intensa nos receptores  $\alpha_1$ ,  $H_1$ ,  $5HT_2$  e colinérgicos muscarínicos. Como os demais ADTs, também bloqueia os canais de sódio voltagem-dependentes.

Apresenta um perfil mais tolerável de efeitos colaterais, com menos ganho de peso e menos efeitos sobre o sistema cardiocirculatório que os demais ADTs.<sup>1</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* boca seca, constipação intestinal, ganho de peso, visão borrada, tontura ortostática, tremores, sudorese, sonolência.

*Menos comuns:* acatisia, agitação, agranulocitose, alopecia, alteração do paladar, alucinações, amenorreia, anorexia, ansiedade, arritmias, ataxia, aumento das transaminases, aumento do apetite, calorões, cefaleia, ciclagem rápida, cólicas abdominais, confusão, convulsão, coriza, déficit cognitivo de atenção e de memória,

dermatite esfoliativa, *delirium*, desorientação, desrealização, desregulação da temperatura, diaforese, diarreia, dificuldades de micção, diminuição da libido, disfunção sexual, distonia, edema, eosinofilia, epigastria, eritema multiforme, fadiga, fissura por doces, fraqueza, fotossensibilidade cutânea, galactorreia, glaucoma (precipitação do), ginecomastia, hipercinesia, hiperglicemia, hipertensão, hipoglicemia, hipotensão, icterícia, íleo paralítico, impotência, inquietude, insônia, leucocitose, leucopenia, midríase, náusea, neuropatia periférica, palpitação, parestesias, perda de peso, pesadelos, petéquias, poliúria, prurido, psicose (exacerbação da), púrpura, *rash* cutâneo, redução do limiar convulsivo, retenção urinária, SIADH, síndrome noradrenérgica precoce, sintomas de retirada, sonhos bizarros, sonambulismo, taquicardia, tiques, trombocitopenia, urticária, vertigem, virada maníaca, vômito, xerofthalmia, zumbidos.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ TDM em adultos;<sup>1,2,6,7</sup>
- ▶ TDM em idosos;<sup>3</sup>
- ▶ depressão pós-AVC;<sup>4</sup>
- ▶ cessação do tabagismo.<sup>5</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ depressão resistente;<sup>7</sup>
- ▶ combinada à ECT no tratamento da depressão;<sup>8</sup>
- ▶ depressão em pacientes com DP;<sup>9</sup>
- ▶ dor neuropática;
- ▶ dor crônica;
- ▶ TDAH em crianças, adolescentes e adultos;
- ▶ enurese noturna em crianças;
- ▶ profilaxia de cefaleias (enxaqueca e tensional).



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTAS**

- ▶ Hipersensibilidade ao fármaco;
- ▶ IAM recente;
- ▶ bloqueio de ramo.

## RELATIVAS

- ▶ Hiperplasia da próstata;
- ▶ íleo paralítico;
- ▶ GAF;
- ▶ outras alterações na condução cardíaca;
- ▶ ICC;
- ▶ convulsões;
- ▶ uso concomitante de IMAOs.



## INTOXICAÇÃO

A dose tóxica é, em média, 10 vezes superior à dose terapêutica. A ingestão de 300 mg por idosos é tóxica, sendo potencialmente letal acima de 2 g.

Na ocorrência de superdosagem, são afetados o SNC, o sistema nervoso parassimpático e o cardiovascular. Os efeitos anticolinérgicos geralmente surgem de 1,5 a 4 horas após a ingestão e incluem midríase, tontura, visão turva, hiperpirexia, boca seca, diminuição da motilidade intestinal, retenção urinária, palpitação e taquicardia.

A toxicidade ao SNC é caracterizada por alucinações visuais, letargia, confusão mental, agitação, inquietude, hiper-reflexia, rigidez muscular e, em quadros graves, delírios, coma, movimentos atetóides ou coreicos ou convulsões generalizadas seguidas por depressão respiratória. Edema pulmonar e pneumonia aspirativa podem surgir em decorrência de depressão do SNC.

A toxicidade cardiovascular manifesta-se por arritmias ventriculares, podendo levar a parada cardíaca. Os achados do ECG incluem aumento do intervalo QT, aumento da amplitude do intervalo QRS, depressão do segmento ST e ondas T anormais. Pode ocorrer hipotensão causada por vasodilatação (bloqueio central ou periférico). Um intervalo QRS maior que 100 m/s pode prever convulsões, arritmias ventriculares e morte.

## MANEJO

- ▶ Internar o paciente em um serviço de emergência. As primeiras 6 horas são as mais críticas. Se não ocorrerem alterações de consciência e do ECG, hipotensão ou convulsões, ele pode ser transferido para uma unidade psiquiátrica.
- ▶ Interromper o uso do antidepressivo.
- ▶ Evitar o uso concomitante de APs (exceto para reações maníacas ou agitação grave). Eles podem aumentar o estado de confusão.
- ▶ Embora sem comprovação científica de eficácia, costumam ser adotadas medidas para diminuição de absorção, como estimulação do vômito (em pacientes alertas) ou lavagem gástrica, as quais podem ser feitas até 14 horas após a ingestão, devido à diminuição da motilidade gastrointestinal.



## MEDIDAS A ADOTAR

- ▶ Induzir o vômito ou realizar lavagem gástrica e administração de carvão ativado.
- ▶ Monitorar as funções vitais (incluindo ECG), adotando medidas para mantê-las, sem deixar de completar o exame físico.
- ▶ Realizar exames laboratoriais, incluindo dosagem sérica de ADTs; observar os níveis dos eletrólitos e instituir as correções, se necessário.
- ▶ Neostigmina: contraindicada em caso de coma (seu uso é controverso, pois pode aumentar o risco de crises convulsivas ou arritmias cardíacas graves); usar de 1 a 2 mg, IV, lentamente, a cada 30 a 60 minutos, ou de 1 a 2 mg, IM, a cada 60 minutos.
- ▶ Em caso de hipotensão, manter o paciente em decúbito, elevando suas pernas e orientando-o a levantar-se lentamente.
- ▶ Usar diazepam IV em caso de convulsões.
- ▶ Instituir medidas de suporte ventilatório, hidratação, etc.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## GRAVIDEZ

Alguns estudos retrospectivos e relatos de caso associaram o uso de ADTs no primeiro trimestre de gestação ao surgimento de malformações em membros (redução do tamanho). No entanto, estudos posteriores com metodologias mais robustas concluíram que não existe associação significativa entre o uso de ADTs e a ocorrência de malformações no recém-nascido.

Existem relatos de síndrome de retirada com irritabilidade, convulsões, hipotonia, hiperidrose, constipação intestinal, retenção urinária e taquicardia, taquipneia, cianose e dificuldade respiratória em recém-nascidos de mães expostas a ADTs. Por essa razão, deve-se interromper o uso desses medicamentos antes do parto (2 semanas).

Há grandes flutuações nos níveis séricos de nortriptilina durante a gestação e também no pós-parto (em consequência de alterações na farmacocinética desse período até a 6ª ou a 8ª semana). É recomendável fazer uma dosagem sérica durante a gestação e por volta da sexta semana pós-parto. Não existem relatos de associação entre o uso de ADTs e o déficit no desenvolvimento neuropsicomotor.<sup>10</sup> Pelo fato de provocar menos efeitos anticolinérgicos e hipotensivos, a nortriptilina é um dos ADTs de primeira escolha durante a gestação. Categoria D da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Relatos e estudos mostram que a presença de ADTs e/ou de seus metabólitos ativos é baixa no leite materno, sem evidências de efeitos deletérios para o lactente e até mesmo para os recém-nascidos. É um dos antidepressivos sugeridos para esse período.<sup>11</sup>

## **CRIANÇAS**

Os ADTs parecem não ter efeito em crianças pré-púberes com depressão. Têm sido utilizados na infância para controle de enurese noturna e TDAH. Contudo, algumas precauções devem ser tomadas nessa faixa etária.

Para mais informações sobre o uso de ADTs em crianças, ver *Imipramina*.

## **IDOSOS**

É o ADT preferido no tratamento de idosos por ter efeito anticolinérgico menor do que o de outros agentes dessa classe, causando menos hipotensão postural. Em pacientes com impulsividade e prejuízo de memória, utilizar a nortriptilina com cautela, devido ao risco de superdose deliberada ou acidental.



## **LABORATÓRIO**

A nortriptilina é um dos poucos ADTs nos quais a monitoração dos níveis séricos está bem estabelecida. A concentração plasmática terapêutica deve situar-se entre 50 e 150 ng/mL. Deve ser feita em pacientes:

- ▶ que não respondem às doses habituais do antidepressivo;
- ▶ de alto risco, os quais, em função da idade ou de outras doenças, são mais bem tratados com a menor dose eficaz possível;
- ▶ com suspeita de não adesão ao tratamento.

Doses acima de 500 ng/mL são potencialmente letais e podem identificar pacientes com metabolização lenta. A dosagem sérica deve ser feita 12 horas após a última ingestão do medicamento.



## **PRECAUÇÕES**

1. Esse medicamento não deve ser usado em doses acima de 150 mg, pois pode ultrapassar a janela terapêutica e, portanto, perder seu efeito.
2. Usar com cautela em pacientes cardíacos e com hipertrofia prostática, glaucoma e propensão a constipação intestinal.
3. Usar com cautela em diabéticos, pois pode alterar o controle glicêmico.
4. Usar com cautela em pacientes com prejuízo hepático e renal. O ajuste de dose

pode ser necessário.

5. Evitar a exposição demasiada ao sol. Podem ocorrer reações de fotossensibilidade.
6. Realizar ECG sempre que houver necessidade de usar altas doses em idosos, pessoas com suspeita de doença cardíaca e crianças.
7. Como ocorre com todos os antidepressivos, deve-se observar atentamente o RS, principalmente no início do tratamento e a cada aumento de dose. Pacientes com RS devem ser hospitalizados. Se tratados ambulatorialmente, prescrever a menor quantidade do fármaco possível, deixando-os sob os cuidados de familiares.
8. Se houver reações maníacas ou hipomaníacas, suspender o medicamento e iniciar um estabilizador do humor (e AP, caso necessário).
9. A nortriptilina pode agravar os sintomas psicóticos em pacientes com esquizofrenia. Nesse caso, reduzir a dose e acrescentar ou aumentar a dose de um AP.
10. Aproximadamente 5 a 10% dos indivíduos brancos são metabolizadores lentos da nortriptilina, o que resulta em níveis plasmáticos maiores do que o esperado.
11. Não há necessidade de suspender a nortriptilina antes de anestesia.
12. Alertar o paciente de que o início dos efeitos terapêuticos pode demorar até 6 semanas. Evitar suspender ou substituir precocemente o medicamento.
13. Tendo em vista que pacientes em uso de antidepressivos podem experimentar piora dos sintomas e/ou surgimento de pensamentos e comportamentos suicidas, deve-se monitorar tais situações em pacientes em uso de nortriptilina, principalmente no início do tratamento.

## REFERÊNCIAS

1. Nelson JC. Tricyclic and tetracyclic drugs. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Comprehensive textbook of psychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
2. Uher R, Dernovsek MZ, Morz O, Hauser J, Souery D, Zobel A, et al. Melancholic, atypical and anxious depression subtypes and outcome of treatment with escitalopram and nortriptyline. J Affect Disord. 2011;132(12):112-20. PMID [21929846]
3. Tedeschini E, Levkovitz Y, Iovieno N, Ameral VE, Nelson JC, Papakostas GI. Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. J Clin Psychiatry. 2011;

72(12):1660-8. PMID [22244025]

4. Mikami K, Jorge RE, Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, Jang M, et al. Effect of antidepressants on the course of disability following stroke. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19(12):1007-15. PMID [21358384]

5. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD009329. PMID [23728690]

6. Akhondzadeh S, Faraji H, Sadeghi M, Afkham K, Fakhrzadeh H, Kamalipour A. Double-blind comparison of fluoxetine and nortriptyline in the treatment of moderate to severe major depression. *J Clin Pharm Ther*. 2003;28(5):379-84. PMID [14632962]

7. Nierenberg AA, Papakostas GI, Petersen T, Kelly KE, Lacoviello BM, Worthington JJ, et al. Nortriptyline for treatment-resistant depression . *J Clin Psychiatry*. 2003;64(1):35-9. PMID [12590621]

8. Sackeim HA, Dillingham EM, Prudic J, Cooper T, McCall WV, Rosenquist P, et al. Effect of concomitant pharmacotherapy on electroconvulsive therapy outcomes: short-term efficacy and adverse effects. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(7):729-37. PMID [19581564]

9. Barone P. Treatment of depressive symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2011;18 Suppl 1:11-5. PMID [21255198]

10. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry*. 1996;153(5):592-606. PMID [8615404]

11. Weissman AM, Levy BT, Hartz AJ, Bentler S, Donohue M, Ellingrod VL, et al. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. *Am J Psychiatry*. 2004;161(6):1066-78. PMID [15169695]



**OLANZAPINA**





**OPINOX**  
2,5 mg



**ZAP**  
2,5 mg



**ZAP**  
5 mg



**ZAP**  
10 mg



**ZOPIX**  
2,5 mg



**ZOPIX**  
5 mg



**ZYPREXA**  
2,5 mg



**ZYPREXA**  
5 mg



**ZYPREXA**  
10 mg



**ZYPREXA IM**  
10 mg/5 mL

## **AXONIUM (LAB. ACHÉ)**

- ▶ Caixas com 7, 15 ou 30 comprimidos de 2,5, 5 ou 10 mg.

## **CRISAPINA (LAB. CRISTÁLIA)**

► Caixas com 7, 14, 28 ou 200 comprimidos de 2,5, 5 ou 10 mg.

## **EXPOLID (LAB. SANOFI-AVENTIS)**

► Caixas com 7, 10, 15, 30 ou 60 comprimidos de 2,5, 5 ou 10 mg.

## **KOTICO (LAB. SUPERA)**

► Caixas com 15 ou 30 comprimidos de 2,5 ou 5 mg.

## **LANZAMED (LAB. GERMED)**

- ▶ Caixas com 7, 14, 28, 56, 60 ou 500 comprimidos de 2,5, 5 ou 10 mg.

## **NEUPINE (LAB. GLAXOSMITHKLINE)**

► Caixas com 7, 14, 28 ou 30 comprimidos de 5 ou 10 mg.

## **OLANZAPINA (LAB. EMS, GERMED, LEGRAND PHARMA)**

► Caixas com 28 comprimidos de 2,5, 5 ou 10 mg.



## **OLANZAPINA (LAB. ACHÉ, BIOSINTÉTICA, EUROFARMA, MEDLEY, ZYDUS)**

- ▶ Caixas com 30 comprimidos de 2,5, 5 ou 10 mg.

## **OLANZAPINA (LAB. SANDOZ)**

► Caixas com 10 e 30 comprimidos de 5 ou 10 mg.

## **OLAZOFREN (LAB. LEGRAND PHARMA)**

► Caixas com 7, 14, 28, 56, 60 ou 500 comprimidos de 2,5, 5 ou 10 mg.

## **OPINOX (LAB. MEDLEY)**

► Caixas com 30 comprimidos de 2,5, 5 ou 10 mg.

## **ZAP (LAB. EUROFARMA)**

► Caixas com 30 comprimidos de 2,5, 5 ou 10 mg.

## **ZOPINA (LAB. SANDOZ)**

► Caixas com 10, 30, 60 ou 90 comprimidos de 2,5, 5 ou 10 mg.

## **ZOPYX (LAB. SIGMA PHARMA)**

► Caixas com 28 comprimidos de 2,5, 5 ou 10 mg.

## **ZYPREXA (LAB. ELI LILLY)**

- ▶ Caixas com 14 ou 28 comprimidos de 2,5, 5 ou 10 mg;
- ▶ caixas com 7 comprimidos de 10 mg;
- ▶ caixas com 1 frasco-ampola de solução injetável IM de 10 mg/ampola.



## ZYPREXA ZYDIS (LAB. ELI LILLY)

► Caixas com 14 ou 28 comprimidos de 5 ou 10 mg de rápida dissolução oral.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A olanzapina pertence à classe dos tienobenzodiazepínicos. É bem absorvida por VO, atingindo pico de concentração plasmática entre 4 e 6 horas. A ingestão de alimentos não interfere em sua absorção. Tem meia-vida média de 33 horas, podendo variar de 21 a 54 horas, dependendo de fatores como tabagismo, sexo e idade. Sua meia-vida permite que seja tomada apenas 1 vez ao dia. Atinge estado de equilíbrio plasmático em 7 dias. A formulação para uso IM atinge pico de concentração plasmática dentro de 15 a 45 minutos. Tem metabolismo hepático (primariamente pelo sistema do citocromo P450, isoenzima 1A2), e seus metabólitos são pouco ativos. Liga-se intensamente às proteínas plasmáticas, distribuindo-se de forma ampla por todos os tecidos, sendo excretada por via renal.<sup>1</sup> É eficaz no tratamento da esquizofrenia e do transtorno esquizoafetivo, tanto na fase aguda quanto na de manutenção. Em uma recente metanálise de 212 ensaios clínicos que comparou a eficácia e a tolerabilidade de 15 APs no tratamento da esquizofrenia, a olanzapina foi o terceiro mais eficaz (ficando atrás apenas da clozapina e da amisulprida) e o segundo menos descontinuado (o menos descontinuado foi a amisulprida). Com relação aos efeitos colaterais, foi o AP que mais causou ganho de peso e o sexto a provocar mais sedação. Além disso, a olanzapina foi a quinta a causar menos alargamento do intervalo QTc, a terceira a provocar menos ECEs e a quarta a causar menos aumento da prolactina.<sup>2</sup>

Uma metanálise de 68 ECRs que comparou a eficácia e a tolerabilidade de 13 fármacos no tratamento do episódio maníaco agudo demonstrou que a olanzapina é o terceiro mais eficaz e o que apresenta maior tolerabilidade. Essa análise também demonstrou que a olanzapina, o haloperidol e a risperidona seriam os melhores fármacos para tratamento do episódio agudo de mania.<sup>3</sup> Segundo as diretrizes da ISBD, a olanzapina é considerada tratamento de primeira linha para o episódio maníaco. Para o episódio depressivo, a associação olanzapina + fluoxetina (tratamento aprovado pela FDA) é considerada também de primeira linha, enquanto a monoterapia com olanzapina é considerada terceira linha. Ela também é considerada opção de primeira linha para o tratamento de manutenção, entretanto, deve-se monitorar cuidadosamente os efeitos

colaterais metabólicos.<sup>4</sup>

A formulação de uso IM da olanzapina está indicada no tratamento da agitação psicomotora associada a quadros maníacos ou de esquizofrenia. Um estudo comparando olanzapina IM à combinação de haloperidol e prometazina (ambos IM) mostrou eficácia e efeitos adversos comparáveis, embora o grupo que recebeu haloperidol e prometazina tenha necessitado menos de outros medicamentos para o controle da agressividade.<sup>5</sup> Uma apresentação IM de longa ação (pamoato de olanzapina) demonstrou eficácia para o tratamento de esquizofrenia, administrada 1 vez a cada 4 semanas, mas ainda não está disponível no mercado brasileiro.

A olanzapina tem-se mostrado efetiva, ainda, em ensaios clínicos controlados com pacientes com depressão resistente (uso da combinação olanzapina e fluoxetina), transtorno de Tourette, TEPT (associada aos ISRSs), anorexia nervosa e transtorno da personalidade *borderline*.

Uma metanálise verificou que a olanzapina é efetiva em controlar a agressividade em pacientes com doença de Alzheimer; seu uso, entretanto, esteve associado a eventos cerebrovasculares e a sintomas extra-piramidais.<sup>6</sup> A FDA, entretanto, colocou um aviso nas bulas dos APs, relatando que o uso dessas medicações, nesses casos, pode aumentar o risco de morte, principalmente por complicações cardiovasculares, cerebrovasculares ou infecciosas. Nesses casos, o julgamento clínico é fundamental, em virtude dos riscos aos quais um paciente psicótico está exposto.

Para o tratamento da esquizofrenia, são consideradas efetivas doses entre 7,5 e 20 mg/dia, VO, em administração única. Uma dose inicial entre 5 e 10 mg é bem tolerada pela maioria dos adultos. A dose inicial recomendada é então ajustada, conforme necessário, para quantidades entre 5 e 20 mg/dia. A dose máxima recomendada pelo fabricante é de 20 mg/dia; entretanto, a impressão de muitos clínicos é a de que doses entre 15 e 25 mg/dia, e por vezes mais, são melhores no tratamento da esquizofrenia aguda. Estudos longitudinais indicam que doses entre 10 e 20 mg/dia são suficientes no tratamento da fase de manutenção da esquizofrenia. Pacientes maníacos ou em estados mistos podem iniciar com doses entre 10 e 15 mg/dia, que podem ser aumentadas para 20 a 25 mg/dia; doses semelhantes podem ser usadas quando a olanzapina for associada ao lítio ou ao valproato. Pacientes com TB, uma vez estáveis, podem ser mantidos com doses entre 5 e 10 mg/dia. Pacientes debilitados ou vulneráveis a hipotensão devem iniciar com doses de 5 mg/dia ou menos; e doses entre 5 e 10 mg/dia podem ser efetivas para indivíduos nessas condições.

Em casos de agitação psicomotora associada a esquizofrenia ou TB, doses de olanzapina IM entre 2,5 e 10 mg mostraram-se efetivas em reduzir a agitação. Na

maioria dos casos, 10 mg IM é uma dose inicial apropriada. Doses de 10 mg podem ser repetidas de 2 em 2 horas se o paciente permanecer agitado, não excedendo a quantidade total diária de 30 mg.

Vários estudos têm demonstrado que pacientes tratados com olanzapina estão em risco aumentado de ganho de peso (comparada a todos os outros APAs, com exceção, talvez, da clozapina), dislipidemia (aumento de triglicerídeos, colesterol total e LDL), de hiperglicemia, aumento de resistência à insulina e DM. Crianças e adolescentes parecem estar em risco ainda maior para todos esses desfechos.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A olanzapina tem ação bloqueadora dopaminérgica não seletiva (em termos de subtipos de receptores), bloqueando os receptores  $D_1$  a  $D_4$ , sendo bem menos potente que o haloperidol em bloquear receptores  $D_2$ . Parece ter seletividade para bloqueio de receptores dopaminérgicos situados na região mesolímbica. O bloqueio serotoninérgico (sobretudo  $5HT_2$ ) é maior que o dopaminérgico. Além disso, bloqueia também receptores colinérgicos,  $\alpha 1$ -adrenérgicos e histaminérgicos. Pode apresentar, ainda, um mecanismo de ação sobre receptores glutamatérgicos. O bloqueio de receptores colinérgicos é de potência moderada, sendo menor ainda sobre os receptores  $\alpha 1$ -adrenérgicos.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* aumento de peso (especialmente nas fases iniciais de tratamento e com doses maiores), aumento transitório assintomático das transaminases, sedação, sonolência.

*Menos comuns:* acatisia, arritmias cardíacas, discinesia tardia, discrasias sanguíneas (leucopenia, neutropenia e agranulocitose), disfunção sexual, dislipidemia (aumento de

triglicerídeos, colesterol total e LDL), dismotilidade esofágica e risco de aspiração, efeitos anticolinérgicos moderados (constipação, boca seca, visão borrada, retenção urinária), ECEs (infrequentemente), eventos cerebrovasculares (AVCs, AITs), hiperglicemia (em alguns casos extrema, podendo levar a cetoacidose, coma hiperosmolar ou morte), hiperprolactinemia, hipotensão postural, hipotermia, exacerbação ou indução de sintomas obsessivo-compulsivos na esquizofrenia, hipotensão ortostática, indução de síndrome maníaca, mioclonia, SNM, tontura, tremores (raros em doses mais altas).



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo, nas fases aguda e de manutenção em adultos e em adolescentes maiores de 13 anos;<sup>2</sup>
- ▶ TB, nas fases maníaca, mista e de manutenção (em monoterapia e em combinação com lítio ou valproato) em adultos e adolescentes maiores de 13 anos;<sup>3,4</sup>
- ▶ agitação psicomotora em pacientes com esquizofrenia ou TB;<sup>5</sup>
- ▶ fase depressiva do TB (associada à fluoxetina);<sup>4</sup>
- ▶ adjuvante no tratamento do TDM resistente (associada à fluoxetina).

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ transtorno da personalidade *borderline*;<sup>7</sup>
- ▶ psicose induzida por *Cannabis*;
- ▶ anorexia nervosa;<sup>8</sup>
- ▶ TEPT;<sup>9</sup>
- ▶ TP;<sup>10</sup>
- ▶ TAS;
- ▶ TAG.<sup>11</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTA**

- ▶ Hipersensibilidade à olanzapina ou a qualquer componente da fórmula.

## RELATIVAS

- ▶ GAF;
- ▶ doenças isquêmicas cardiovasculares e cerebrovasculares;
- ▶ quadros demenciais;
- ▶ obesidade (contraindicação relativa no tratamento de manutenção);
- ▶ DM e risco de desenvolver essa doença;
- ▶ em virtude de seus efeitos anticolinérgicos moderados, deve-se ter cautela ao prescrever a olanzapina a pacientes com hipertrofia prostática ou íleo paralítico.



## INTOXICAÇÃO

Nos poucos casos descritos de superdose, os desfechos observados foram variados. Em um paciente que ingeriu 300 mg, os sintomas descritos foram sonolência e fala desordenada; em outro, que ingeriu 560 mg, observou-se DI responsivo a desmopressina. Também há 1 registro de óbito associado ao uso de 450 mg de olanzapina e de um caso de sobrevivência após a ingestão de 2 g do fármaco.

## MANEJO

Não há antídoto específico para a olanzapina. Medidas de suporte geral, como manutenção das vias aéreas, adequada ventilação e oxigenação, devem ser realizadas. A monitoração cardíaca contínua deve iniciar imediatamente para detectar possíveis arritmias. A lavagem gástrica e a administração de carvão ativado devem ser consideradas. A hipotensão e o choque hipovolêmico devem ser tratados com fluidos IVs ou agentes simpaticomiméticos (adrenalina e dopamina não devem ser utilizadas, uma vez que a estimulação  $\beta$ -adrenérgica pode piorar a hipotensão diante do bloqueio  $\alpha$  causado pela olanzapina). Estreita supervisão médica e monitoração devem continuar até que o paciente se recupere.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS



## **GRAVIDEZ**

A frequência de desfechos fetais em gestações de pacientes expostas à olanzapina não difere das taxas relatadas na população em geral. Não existe, entretanto, nenhum estudo controlado do uso de olanzapina em gestantes. Efeitos não teratogênicos associados ao uso de APs durante a gestação levaram a FDA a incluir um alerta para o uso durante o terceiro trimestre, uma vez que esteve associado a ECEs e de abstinência. Há relatos de caso que indicam maior risco de diabetes gestacional em gestantes tratadas com olanzapina. Categoria C da FDA.

## LACTAÇÃO

A olanzapina é excretada no leite materno, mas a concentração parece ser baixa (aproximadamente 2% da dose materna). De um total de 102 bebês cujas mães usaram a olanzapina durante o aleitamento, 3,9% apresentaram sonolência, 2% irritabilidade, 2% tremores e 2% insônia. A maioria (82,3%), no entanto, não apresentou efeitos adversos. Na prática, recomenda-se que bebês que estejam sendo amamentados, e cujas mães estejam usando olanzapina, sejam monitorados cuidadosamente. A decisão de usar ou não esse fármaco em tal fase deve ser tomada após a consideração da relação risco-benefício.<sup>12</sup> Não existem evidências definitivas quanto à segurança de seu uso na lactação.

## **CRIANÇAS**

O uso de olanzapina está aprovado para pacientes adolescentes acima dos 13 anos com esquizofrenia e TB. Entretanto, vários estudos têm demonstrado a associação do uso desse medicamento em crianças e adolescentes a ganho de peso, aumento de enzimas hepáticas, dislipidemia, hiperprolactinemia e hiperglicemia. Considerados em conjunto, todos esses estudos apontam para questões graves de segurança no uso da olanzapina em crianças e adolescentes. A olanzapina deve ser considerada para essa população apenas quando outros APs falharam. A orientação para o tratamento de esquizofrenia nessa faixa etária é iniciar com 2,5 mg/dia, aumentando a dose até 20 mg/dia, conforme a tolerância. A faixa terapêutica situa-se entre 0,12 e 0,29 mg/kg/dia. A segurança e a efetividade da combinação olanzapina-fluoxetina não foram testadas em pacientes com menos de 18 anos.

## **IDOSOS**

Em princípio, as dosagens são as mesmas que para adultos. Entretanto, recomenda-se iniciar com doses mais baixas (entre 2,5 e 5 mg/dia) e ir aumentando conforme clinicamente indicado e tolerado, monitorando cuidadosamente a possibilidade de hipotensão ortostática.



## **LABORATÓRIO**

Solicitar dosagem de glicemia de jejum e perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos) em jejum. Esses exames devem ser solicitados de forma prévia ao início do tratamento, após 3 meses e, depois desse período, a cada ano. ECG em repouso e nível de prolactina devem ser solicitados se clinicamente indicado. Controlar periodicamente as transaminases.



## **PRECAUÇÕES**

1. Observar cuidadosamente a possibilidade de ganho de peso. O peso deve ser obtido antes do início do tratamento, após 4, 8 e 12 semanas e, então, a cada trimestre. Considerar a troca para outro AP se houver ganho maior que 5% em relação ao peso inicial.
2. A dosagem da olanzapina não precisa ser ajustada em casos de doença hepática ou renal, uma vez que sua farmacocinética parece não ser afetada.<sup>1</sup>
3. Em pacientes com sintomas psicóticos relacionados a demência, APSGs estão associados a maior risco de morte e eventos cardiovasculares quando comparados com placebo. Ter cautela ao prescrever a esses pacientes.

## **REFERÊNCIAS**

1. Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR, Beasley CM. Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. Clin Pharmacokinet. 1999;37(3):177-93. PMID [10511917]
2. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2013;382(9896):951-62. PMID [23810019]
3. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2011;378(9799):1306-15. PMID [21851976]
4. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. Bipolar Disord. 2013;15(1):1-44. PMID [23237061]
5. Raveendran NS, Tharyan P, Alexander J, Adams CE, TREC-India II Collaborative Group. Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in India: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular olanzapine versus intramuscular haloperidol plus promethazine. BMJ. 2007;335(7625):865. PMID [17954514]
6. Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (1):CD003476. PMID [16437455]
7. Zanarini MC, Schulz SC, Detke HC, Tanaka Y, Zhao F, Lin D, et al. A dose comparison of olanzapine for the treatment of borderline personality disorder: a 12-week randomized, double-blind, placebo- controlled study. J Clin Psychiatry. 2011;72(10):1353-62. PMID [21535995]
8. Bissada H, Tasca GA, Barber AM, Bradwejn J. Olanzapine in the treatment of low body weight and obsessive thinking in women with anorexia nervosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry. 2008;165(10):1281-8. PMID [18558642]
9. Carey P, Suliman S, Ganesan K, Seedat S, Stein DJ. Olanzapine monotherapy in posttraumatic stress disorder: efficacy in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Hum Psychopharmacol. 2012;27(4):386-91. PMID [22730105]
10. Hollifield M, Thompson PM, Ruiz JE, Uhlenhuth EH. Potential effectiveness and safety of olanzapine in refractory panic disorder. Depress Anxiety. 2005;21(1):33-2. PMID [15786486]
11. Lorenz RA, Jackson CW, Saitz M. Adjunctive use of atypical antipsychotics for

treatment-resistant generalized anxiety disorder. *Pharmacotherapy*. 2010;30(9):942-51. PMID [20795849]

12. Brunner E, Falk DM, Jones M, Dey DK, Shatapathy CC. Olanzapine in pregnancy and breastfeeding: a review of data from global safety surveillance. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2013;14:38. PMID [23902726]



# ONDANSETRONA

## **ANSETRON (LAB. BIOSINTÉTICA)**

- ▶ Caixas com 1 ampola de 2 mL com 4 mg;
- ▶ caixas com 1 ampola de 4 mL com 8 mg.

## **CLORIDRATO DE ONDANSETRONA (LAB. EMS, SIGMA PHARMA, GERMED)**

► Caixas com 10 comprimidos de 8 mg.



## **CLODRATO DE ONDANSETRONA (LAB. EUROFARMA)**

► Caixas com 5 ampolas de 2 mL a 2 mg/mL.

## **CLODRATO DE ONDANSETRONA (LAB. HALEX ISTAR)**

► Caixas com 1 ampola de 2 ou 4 mL a 2 mg/mL.

## **CLORIDRATO DE ONDANSETRONA (LAB. EUROFARMA, HYPOFARMA, NOVAFARMA)**

- ▶ Caixas com 50 ampolas de 2 mL a 2 mg/mL.

## **CLORIDRATO DE ONDANSETRONA (LAB. HALEX ISTAR, HIPOLABOR)**

- ▶ Caixas com 50 ampolas de 2 ou 4 mL a 2 mg/mL;
- ▶ caixas com 100 ampolas de 2 mL a 2 mg/mL.

## **EMISTOP (LAB. CLARIS)**

► Caixas com 5 ampolas de 2 ou 4 mL a 2 mg/mL.

## **MODIFICAL (LAB. ZODIAC)**

- ▶ Caixas com 10 ampolas de 2 e 4 mL a 2 mg/mL.

## **NANTRON (LAB. DR REDDYS)**

- ▶ Caixas com 5 ou 25 ampolas de 2 mL a 4 mg/mL;
- ▶ caixas com 5 ou 25 ampolas de 4 mL a 8 mg/mL.

## **NAUSEDRON (LAB. CRISTÁLIA)**

- ▶ Caixas com 10 comprimidos de 8 mg;
- ▶ caixas com 1 ampola de 2 ou 4 mL a 2 mg/mL;
- ▶ caixas com 50 ampolas de 2 ou 4 mL a 2 mg/mL.



## **ONDANLES (LAB. QUIRAL)**

► Caixas com 50 ampolas de 4 mL a 2 mg/mL.

## **ONDANSETRONA (LAB. EMS, GERMED, LEGRAND GENÉRICOS)**

► Caixas com 10 comprimidos de 8 mg.

## **ONDANTRIL (LAB. SIGMA PHARMA)**

► Caixas com 10 comprimidos de 4 ou 8 mg.

## **ONDRALIX (LAB. NOVAFARMA)**

► Caixas com 50 ampolas de 2 mL a 2 mg/mL.

## **ONTRAX (LAB. BLAUSIEGEL)**

- ▶ Caixas com 20 ou 100 ampolas de 2 mL a 4 mg/mL;
- ▶ caixas com 20 ou 100 ampolas de 4 mL a 4 mg/mL.

## **SETRONAX (LAB. ASPEN PHARMA)**

► Caixas com 5 ampolas de 2 ou 4 mL a 2 mg/mL.

## **VONAU (LAB. BIOLAB SANUS)**

- ▶ Caixas com 1 ampola de 2 ou 4 mL a 2 mg/mL;
- ▶ caixas com 10 comprimidos de 4 ou 8 mg de desintegração oral.

## ZOFRAN (LAB. GLAXO SMITHKLINE)

- Caixas com 5 ampolas de 2 ou 4 mL a 2 mg/mL;
- caixas com 10 comprimidos de 4 ou 8 mg.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A ondansetrona é um potente antiemético e tem sido utilizada no tratamento do alcoolismo. É bem absorvida pelo TGI e tem biodisponibilidade de aproximadamente 56% após a administração oral de um cp de 8 mg. A biodisponibilidade é levemente aumentada pela presença de alimentos, mas não é afetada por antiácidos. A meia-vida é de aproximadamente 3,5 a 5,5 horas.<sup>1-3</sup> Ela é depurada predominantemente por metabolismo hepático, por meio de vários processos enzimáticos. É substrato de enzimas do sistema citocromo P450, tais como CYP1A2, CYP2D6 e, em especial, CYP3A4. A ligação às proteínas plasmáticas é aproximadamente de 70 a 76%. Cinco por cento é excretado inalterado na urina.<sup>1-3</sup> Em pacientes com grave comprometimento hepático (escore de Child-Pugh  $\geq 10$ ), o *clearance* é reduzido em 2 a 3 vezes, e a meia-vida aumenta de forma expressiva. Nesses pacientes, a dose máxima diária não deve exceder 8 mg. Não há necessidade de ajuste ou redução de dose em pacientes com comprometimento renal, uma vez que a contribuição renal para o *clearance* da ondansetrona é pequena (5%).<sup>1,2,4</sup>

Na prevenção de náusea e vômito induzidos por quimioterapia, as doses variam entre 16 e 24 mg/dia. No caso da radioterapia, recomenda-se 1 dose de 8 mg 3 vezes ao dia. Quanto à prevenção da náusea pós-operatória, a dose recomendada é de 4 mg IV antes do término da cirurgia.<sup>2-3</sup>

A ondansetrona tem sido estudada no tratamento do alcoolismo. As evidências apontam para um maior benefício nos pacientes com alcoolismo de início precoce (antes dos 25 anos), nos quais houve redução do consumo do álcool e aumento da abstinência. Nos estudos, foram utilizadas doses médias de 4 µg/kg 2 vezes ao dia.<sup>5,6</sup>

Na hiperêmese gravídica, a ondansetrona tem sido utilizada na dose de 4 a 8 mg/dia.<sup>7</sup>





## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A ondansetrona é um antagonista seletivo do receptor 5-HT<sub>3</sub>. Seu mecanismo de ação ainda não foi completamente elucidado. Os receptores de serotonina 5-HT<sub>3</sub> estão presentes tanto periféricamente, nos terminais do nervo vago, quanto centralmente, na área de gatilho quimiorreceptora da área postrema. Não se sabe ao certo se o efeito antiemético da ondansetrona é mediado central e/ou periféricamente.<sup>3</sup>

A quimioterapia parece estar associada à liberação de serotonina das células enterocromafins do intestino delgado. A serotonina pode estimular os aferentes vagais por meio dos receptores 5HT<sub>3</sub> e iniciar o reflexo do vômito.<sup>3</sup>

A ondansetrona não afeta a motilidade esofágica ou gástrica, a pressão do esfíncter esofágico inferior ou o tempo de trânsito do intestino delgado. A administração diária diminuiu o trânsito no colo em voluntários normais. Não tem efeito na concentração plasmática de prolactina.<sup>4</sup>

A ondansetrona tem sido estudada no tratamento da dependência do álcool.<sup>5,6</sup> O álcool potencializa correntes de íons mediadas pelos receptores 5-HT<sub>3</sub>, um efeito bloqueado pelos antagonistas seletivos de receptores 5-HT<sub>3</sub>. As vias dopaminérgicas mesolímbicas estão envolvidas nos efeitos reforçadores do álcool. Receptores 5-HT<sub>3</sub>, densamente distribuídos em tais vias, regulam a liberação da dopamina. Dessa forma, o bloqueio seletivo de tais receptores, ao atenuar a liberação da dopamina, reduz o consumo de álcool em vários modelos animais.<sup>5,6</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* cefaleia, constipação, dor abdominal, diarreia, fadiga, tontura.

*Menos comuns:* ECEs, elevação das transaminases hepáticas, *rash* cutâneo, anafilaxia,

broncoespasmo, angioedema, hipotensão, alterações transitórias de ECG, soluços, urticária, crise oculogírica, amaurose transitória.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ prevenção de náusea e vômito associados à quimioterapia ou radioterapia para o câncer;<sup>2</sup>
- ▶ prevenção de náusea e vômito pós-operatórios.<sup>3</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ tratamento da dependência do álcool;<sup>5,6</sup>
- ▶ hiperêmese gravídica.<sup>7</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância.



## INTOXICAÇÃO

Não há antídoto específico para a intoxicação por ondansetrona. Deve-se fazer terapia de suporte adequada. Algumas situações relatadas com o uso inadvertido de doses excessivas de ondansetrona foram amaurose transitória, hipotensão e episódio vasovagal com bloqueio cardíaco de segundo grau transitório.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GESTAÇÃO**

Em estudos com animais, não houve evidência de prejuízo à fertilidade ou ao feto devido à ondansetrona. Os estudos ainda não são conclusivos a respeito do aumento do risco de malformações, de modo que vários não encontraram tal associação, mas alguns mais recentes relataram aumento de fenda palatina e defeitos cardíacos congênitos em recém-nascidos expostos à substância durante a gestação.<sup>8,9</sup> Categoria B da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Não se sabe se a ondansetrona é excretada no leite materno humano. Tendo em vista que muitas substâncias são excretadas no leite humano, deve-se ter precaução quando a ondansetrona é administrada a mulheres que estão amamentando.

## **CRIANÇAS**

A ondansetrona tem sido bastante utilizada na emergência pediátrica para tratamento de vômitos e gastroenterite aguda. Em recente revisão sistemática, observou-se que a ondansetrona reduz os vômitos persistentes e a necessidade de reidratação IV ou hospitalização em crianças com gastroenterite aguda.<sup>10</sup>

## IDOSOS

Não houve diferenças na segurança ou na eficácia em pacientes acima de 65 anos nos ensaios clínicos realizados com a ondansetrona. Uma maior sensibilidade em indivíduos mais idosos não pode ser excluída. Não é necessário ajuste de dose em pacientes acima de 65 anos.



## LABORATÓRIO

Podem ocorrer elevação das transaminases hepáticas e alterações no ECG.



## PRECAUÇÕES

1. O uso de doses mais altas por via IV pode estar associado a possível aumento do risco do prolongamento do intervalo QT no ECG, o qual pode predispor a uma arritmia grave conhecida como *torsades de pointes*.
2. Pacientes com fenilcetonúria devem ser avisados de que os cp de desintegração oral da ondansetrona contêm fenilalanina.
3. Reações de hipersensibilidade à ondansetrona foram relatadas em pacientes que apresentaram hipersensibilidade a outros antagonistas seletivos 5-HT<sub>3</sub>.

## REFERÊNCIAS

1. Haus U, Spath M, Farber L. Spectrum of use and tolerability of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists. Scand J Rheumatol. 2004;33:12–8. PMID [15515406]
2. Aapro M. 5-HT<sub>3</sub>- receptor antagonists in the management of nausea and vomiting in cancer and cancer treatment. Oncology. 2005;69(2):97-109. PMID [16131816]
3. Christofaki M, Papaioannou A. Ondansetron: a review of pharmacokinetics and

- clinical experience in postoperative nausea and vomiting. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(3):437-44. PMID [24471415]
4. Goodin S, Cunningham R. 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonists for the treatment of nausea and vomiting: a reappraisal of their side-effect profile. *Oncologist*. 2002;7(5):424-36. PMID [12401905]
  5. Franck J, Jayaram-Lindström N. Pharmacotherapy for alcohol dependence: status of current treatments. *Curr Opin Neurobiol*. 2013;23(4):692-9. PMID [23810221]
  6. Kenna GA. Medications acting on the serotonergic system for the treatment of alcohol dependent patients. *Curr Pharm Des*. 2010;16(19):2126-35. PMID [20482508]
  7. Wegrzyniak LJ, Repke JT, Ural SH. Treatment of hyperemesis gravidarum. *Rev Obstet Gynecol*. 2012;5(2):78-84. PMID [22866186]
  8. Koren G. Motherisk update: Is ondansetron safe for use during pregnancy? *Can Fam Physician*. 2012;58(10):1092-3. PMID [23064917]
  9. Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med*. 2013;368(9):814-23. PMID [23445092]
  10. Carter B, Fedorowicz Z. Antiemetic treatment for acute gastroenteritis in children: an updated Cochrane systematic review with meta-analysis and mixed treatment comparison in a Bayesian framework. *BMJ Open*. 2012;2(4). pii:e000622. PMID [22815462]





# OXAZEPAM

## OXAZEPAM

► Comprimidos de 10, 15 ou 30 mg.

Obs.: Não disponível no Brasil.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O oxazepam é um derivado BZD de meia-vida de curta a intermediária. Atinge o pico de concentração sérica em 2 a 4 horas, sendo que sua meia-vida de eliminação é de 5 a 20 horas, apresentando alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas (97%). É menos lipossolúvel, apresentando, conseqüentemente, distribuição e início de ação um pouco mais lentos em comparação ao diazepam. É metabolizado pelo fígado, exclusivamente por glicuronidação, e seu único metabólito é eliminado pelos rins. Esse tipo de metabolização pode estar diminuído em pacientes com cirrose hepática, hipertireoidismo e talvez naqueles muito idosos, ou seja, acima de 80 anos.<sup>1,2</sup>

O oxazepam é um dos BZDs de escolha no tratamento de ansiedade, irritabilidade e agitação em idosos. Aparentemente, induz menos dependência que os outros BZDs. Não se sabe ao certo se seu uso está ou não associado ao surgimento de reações paradoxais de agressividade.<sup>1,3</sup>

Apresentou eficácia semelhante à do nitrazepam no tratamento da insônia, em doses de 25 mg/dia,<sup>4</sup> e foi efetivo para a ansiedade associada ao TDM.<sup>5</sup> Apresentou eficácia semelhante à da buspirona, em doses de 30 mg/dia, no tratamento, durante 6 semanas, de pacientes de cuidados primários com TAG.<sup>6</sup> Como outros BZDs, o oxazepam foi utilizado no tratamento da ansiedade pré-cirúrgica. Administrada na noite anterior, ou 90 minutos antes da cirurgia, a dose de 25 mg de oxazepam diminuiu o tempo para

adormecer, reduziu o número de interrupções espontâneas do sono durante à noite e melhorou a qualidade do sono em comparação ao placebo.<sup>7</sup>

A dose inicial pode ser de 30 a 60 mg/dia, sendo a dose máxima 120 mg/dia. Deve ser utilizado em doses fracionadas, em geral 3 ou 4 vezes ao dia. Preconiza-se utilizar sempre a menor dose possível, principalmente nas populações de risco para sedação excessiva, como idosos, pacientes com alterações hepáticas e/ou com hipoalbuminemia. Quando utilizado por longos períodos, a retirada deve ser feita de forma gradual, para evitar sintomas de abstinência.<sup>8</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. O oxazepam potencializa o efeito inibitório desse neurotransmissor, modulando a atividade dos receptores GABA A por meio de sua ligação com seu sítio específico (receptores BZDs). Essa ligação altera a conformação desses receptores, aumentando a afinidade do GABA com seus próprios receptores e a frequência da abertura dos canais de cloro, cuja entrada no neurônio é regulada por esse neurotransmissor, promovendo a hiperpolarização da célula. O resultado de tal hiperpolarização é um aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* abstinência, ataxia, cefaleia, déficit de atenção, fadiga, sedação, sonolência, tontura.

*Menos comuns:* agitação, agressividade, alteração da função hepática, alteração de memória, amnésia anterógrada, anorgasmia, ansiedade de rebote, ataxia, boca seca, bloqueio da ovulação, bradicardia, cólica abdominal, constipação, convulsões, déficit cognitivo, déficit de memória, dependência, depressão, desinibição, despersonalização,

desrealização, diminuição do apetite, diminuição da libido, diplopia, disartria, disforia, distonia, dor nas articulações, edema, fala arrastada, ganho de peso, gosto metálico, hipersensibilidade a estímulos, hiperacusia, hipotonia, icterícia, irritabilidade, impotência, inquietude, insônia de rebote, letargia, leucopenia (rara), náusea, nervosismo, parestesias, perda do apetite, pesadelos, prurido, reação paradoxal, relaxamento muscular, retenção urinária, síncope, sudorese, *rash* cutâneo, tontura, tremores, vertigem, visão borrada, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ ansiedade aguda;<sup>4,5</sup>
- ▶ pré-cirurgia.<sup>7</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ TAG;<sup>6</sup>
- ▶ ansiedade associada a depressão;<sup>8</sup>
- ▶ abstinência de álcool.<sup>9</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTAS**

- ▶ Hipersensibilidade prévia ao oxazepam;
- ▶ GAF.

## RELATIVAS

- ▶ Glaucoma de ângulo aberto tratado;
- ▶ psicose;
- ▶ indivíduos com fatores de risco para abuso de substâncias;
- ▶ EM;
- ▶ insuficiências renal, respiratória e hepática graves;
- ▶ *miastenia gravis*.



## INTOXICAÇÃO

A intoxicação aguda é rara em relação à frequência do uso, pois os BZDs têm margem de segurança relativamente ampla. Os óbitos por ingestão de BZDs isoladamente são raros, sendo que, na maioria dos casos, houve uso associado de outras substâncias, como álcool, ADTs e barbitúricos.

Os sintomas incluem sonolência, relaxamento muscular, ataxia, nistagmo, diminuição dos reflexos e confusão, podendo evoluir até o coma.

## MANEJO

- ▶ Monitorar a respiração, o pulso e a PA.
- ▶ Adotar medidas de suporte gerais (hidratação parenteral e permeabilidade de vias aéreas).
- ▶ Se a ingestão for recente, realizar esvaziamento gástrico.

O flumazenil pode ser útil no tratamento e no diagnóstico diferencial das intoxicações. Usa-se 0,3 mg, IV, em 15 segundos, com doses subsequentes de 0,3 mg a cada 60 segundos até o máximo de 2 mg. Em pacientes tratados cronicamente com BZDs, o uso do flumazenil deve ser lento, pois podem surgir sintomas de abstinência. Caso não ocorra melhora significativa do estado de consciência e da função respiratória após doses repetidas de flumazenil, pensar em etiologia não benzodiazepínica. Nesses casos, a solicitação de um *screening* de urina é útil para detecção de outras substâncias.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## GRAVIDEZ

Estudos iniciais sugeriram relação entre a ocorrência de fenda palatina e/ou lábio leporino em recém-nascidos e o uso de BZDs na gravidez, mas as grandes diferenças metodológicas e de amostra desses estudos (incluindo a doença de base) tornam tais referências questionáveis. O risco absoluto dessas malformações em decorrência do uso de BZDs no primeiro trimestre de gestação é inferior a 1% de acordo com uma metanálise.<sup>10</sup> Deve ser levada em conta a relação risco-benefício do uso de BZDs nessas condições.

A concentração de BZDs no cordão umbilical pode ser maior do que no plasma materno, e tanto o feto quanto o recém-nascido são muito menos capazes de metabolizá-los que o adulto. O uso por ocasião do parto deprime o SNC do recém-nascido, especialmente se prematuro, pois, devido à lipossolubilidade do fármaco, ele cruza rapidamente a barreira placentária. O uso nesse período pode causar a chamada síndrome do bebê hipotônico, que se caracteriza por letargia, hipotonia, hipotermia e baixa responsividade do bebê ao nascer. Categoria D da FDA.<sup>8</sup>

## **LACTAÇÃO**

Os BZDs são excretados no leite, podendo produzir sonolência, apatia e letargia nos bebês. Se houver necessidade de uso prolongado do oxazepam em altas doses, descontinuar o aleitamento materno.



## **CRIANÇAS**

Não deve ser usado em crianças com menos de 6 anos. A dose ideal para crianças entre 6 e 12 anos ainda não foi estabelecida.

## IDOSOS

O uso de BZDs deve ser evitado em idosos; no entanto, quando necessário, o oxazepam é um dos BZDs mais recomendados para essa faixa etária.

O oxazepam é efetivo para insônia em idosos. O tempo para indução do sono é um pouco maior do que o do midazolam. Utilizado em idosos, produziu relaxamento muscular e insônia de rebote na primeira noite após a interrupção. As doses utilizadas para indução de sono foram de 15 a 30 mg ao deitar. Eventualmente, pode ocorrer redução na velocidade da metabolização hepática em idosos com idade avançada, ou seja, mais de 80 anos.<sup>2</sup> Nessa faixa etária, é recomendado o uso de doses menores, as quais devem ser monitoradas clinicamente. Para as demais indicações, sugere-se iniciar com 10 mg, 3 vezes ao dia, e aumentar para 15 mg, 3 vezes ao dia, se necessário e tolerado.<sup>8</sup>



## LABORATÓRIO

O oxazepam pode alterar o padrão do EEG. No tratamento de longo prazo, recomenda-se controle de hemograma e das provas de função hepática.<sup>8</sup>



## PRECAUÇÕES

1. Alertar o paciente para que tenha cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas perigosas pelo menos até 6 horas após a ingestão do oxazepam, pois seus reflexos ficam diminuídos.
2. Evitar o uso concomitante de bebidas alcoólicas, pois podem ocorrer hipotensão, diminuição do nível de consciência e redução da frequência respiratória. Ter cautela também com a associação a outras substâncias que potencializam o efeito sedativo (p. ex., barbitúricos).
3. Se o paciente já apresentou reações paradoxais aos BZDs, esse medicamento não

deve ser usado.

4. Evitar o uso caso o paciente apresente história de drogadição ou transtorno da personalidade, devido ao potencial de abuso e dependência.
5. Não usar esse medicamento se o paciente for portador de doença de Alzheimer, EM ou outra patologia cerebral.
6. Se o fármaco for usado regularmente por 3 semanas ou mais, não deve ser interrompido de forma abrupta. Reduzir a dose gradualmente.

## REFERÊNCIAS

1. Lader MH. The clinical pharmacology of oxazepam. *Acta Psychiatr Scand.* 1978;(274):89-93. PMID [367058]
2. Sonne J. Factors and conditions affecting the glucuronidation of oxazepam. *Pharmacol Toxicol.* 1993;73 Suppl 1:1-23. PMID [8415417]
3. Garattini S. Biochemical and pharmacological properties of oxazepam. *Acta Psychiatr Scand.* 1978;274 Suppl :9-18. PMID [367059]
4. Gotestam KG, Oppoyen F, Berntzen D. Treatment of insomnia with two benzodiazepines: a double-blind crossover study. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991;41(2):137-40. PMID [1743245]
5. Rimon R, Kultalahti ER, Kalli A, Koskinen T, Lepola U, Naarala M, et al. Alprazolam and oxazepam in the treatment of anxious out-patients with depressive symptoms: a double-blind multicenter study. *Pharmacopsychiatry.* 1991;24(3):81-4. PMID [1891485]
6. Strand M, Hetta J, Rosen A, Sorensen S, Malmstrom R, Fabian C, et al. A double-blind, controlled trial in primary care patients with generalized anxiety: a comparison between buspirone and oxazepam. *J Clin Psychiatry.* 1990;51 Suppl :40-5. PMID [2211567]
7. Kroll W, Wisiak UV, List WF. Preoperative subjective anxiety. Double blind study using oxazepam. *Anaesthesist.* 1988;37(12):752-7. PMID [3064647]
8. DailyMed [Internet]. Oxazepam. 2011 [capturado em 21 jan 2015]. Disponível em: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed>.
9. Daepfen JB, Gache P, Landry U, Sekera E, Schweizer V, Gloor S, et al. Symptom-triggered vs fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal: a randomized treatment trial. *Arch Intern Med.* 2002;162(10):1117-21. PMID [12020181]
10. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic

management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. Am J Psychiatry. 1996;153(5):592-606. PMID [8615404]



**OXCARBAZEPINA**



**ALZEPINOL**  
300 mg



**OLEPTAL**  
300 mg



**OLEPTAL**  
600 mg



**OXCARB**  
300 mg



**TRILEPTAL**  
300 mg



**TRILEPTAL**  
600 mg



**ZYOXIPINA**  
300 mg



**GENÉRICO**  
300 mg  
(MEDLEY)



**GENÉRICO**  
600 mg  
(MEDLEY)

## **ALZEPINOL (LAB. MEDLEY)**

- ▶ Caixas com 10 ou 20 comprimidos de 300 mg;
- ▶ caixas com 20 comprimidos de 600 mg.

## **OLEPTAL (LAB. TORRENT)**

► Caixas com 30 comprimidos de 300 ou 600 mg.



## **OXCARB (LAB. UNIÃO QUÍMICA)**

- ▶ Caixas com 20 ou 60 comprimidos de 300 ou 600 mg;
- ▶ frascos com 100 mL de suspensão a 60 mg/mL.

## **OXCARBAZEPINA (LAB. MEDLEY)**

► Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 300 ou 600 mg.

## **OXCARBAZEPINA (LAB. RANBAXY)**

► Caixas com 20, 30 ou 60 comprimidos de 300 ou 600 mg.

## **OXCARBAZEPINA (LAB. ZYDUS)**

► Caixas com 30 comprimidos de 300 ou 600 mg.

## **TRILEPTAL (LAB. NOVARTIS)**

- ▶ Caixas com 10, 20 ou 60 comprimidos de 300 ou 600 mg;
- ▶ frascos com 100 mL de suspensão a 60 mg/mL.

## ZYOXIPINA (LAB. ZYDUS)

► Caixas com 30 comprimidos de 300 ou 600 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A oxcarbazepina pertence à classe dos anticonvulsivantes e foi desenvolvida a partir da molécula da carbamazepina, com o objetivo de evitar sua própria indução metabólica e reduzir a possibilidade de interações medicamentosas.<sup>1</sup> A oxcarbazepina e a carbamazepina apresentam perfis farmacocinéticos distintos.<sup>2</sup> Diferentemente do metabolismo oxidativo da carbamazepina, a oxcarbazepina não é transformada em 10,11-epóxido, e sim em 2 enantiômeros (80% de s-licarbazepina, ativa, e 20% de r-licarbazepina, inativa). Por isso, diz-se que a oxcarbazepina é um agente inativo, uma pró-droga. Na Europa, a s-licarbazepina está disponível como uma droga ativa, a eslicarbazepina, para epilepsia. A eficácia da oxcarbazepina na epilepsia é semelhante à dos demais anticonvulsivantes (incluindo carbamazepina), contudo, mostrou-se mais segura e tolerável, inclusive em crianças.<sup>1,2</sup>

Após administração oral, a oxcarbazepina é rapidamente absorvida em 95%. A absorção não é afetada pela alimentação, podendo ser ingerida ou não com as refeições. Atinge os picos de concentração plasmática em torno de 4,5 horas, para a formulação em cp, e em 6 horas, para a suspensão oral. A meia-vida de eliminação é de 9 horas. Ela é extensivamente metabolizada no mono-hidróxido derivado (MHD), também denominado eslicarbazepina, tendo baixa ligação proteica: 37 a 40%. Os níveis séricos aumentam linearmente, e ela é metabolizada pelo fígado, sendo, então, glicuronada e excretada pelo rim. Sessenta por cento do fármaco é eliminado pelo rim.

Embora a oxcarbazepina não pareça induzir o sistema microsomal hepático P450 na mesma proporção que a carbamazepina, ela induz modestamente a subfamília CYP3A4 e apresenta poucas interações medicamentosas. Em altas dosagens (> 2.400 mg/dia), tais interações podem tornar-se mais frequentes, com exceção dos ACOs (que podem ter suas doses reduzidas em até 50%) e de alguns bloqueadores dos canais de cálcio (com doses reduzidas em até 30%). A oxcarbazepina não apresenta interações significativas com outros agentes comumente utilizados no tratamento de transtornos do humor (como lítio, AVP, lamotrigina, APs ou antidepressivos).

Desde sua introdução como medicamento antiepiléptico, as pesquisas clínicas acerca da eficácia da oxcarbazepina no tratamento do TB permanecem limitadas. Há carência de ensaios clínicos metodologicamente bem conduzidos, e a maior parte dos estudos apresenta uma série de problemas metodológicos, como tamanhos amostrais pequenos e períodos de seguimento inadequados.<sup>3-5</sup> Embora os resultados não sejam conclusivos, a maior parte dos autores recomenda a utilização da oxcarbazepina como indicação de 3ª linha em monoterapia ou associada a outros estabilizadores do humor no tratamento de episódios maníacos no TB.<sup>3-5</sup> A eficácia da oxcarbazepina em monoterapia ou associada ao tratamento de manutenção do TB tipo I e tipo II não está estabelecida.<sup>4,6</sup> Assim, parece que a principal indicação da oxcarbazepina é associada a outras medicações ou quando há intolerância às medicações geralmente utilizadas no tratamento do TB. Não há evidências da eficácia da oxcarbazepina na depressão bipolar,<sup>3-5</sup> bem como em crianças e adolescentes com TB.<sup>7</sup>

A dose inicial em adultos deve ser de 300 mg 2 vezes ao dia, com aumentos de, no máximo, 600 mg/dia semanais. As doses terapêuticas como antimaníaco não estão bem estabelecidas. Tem-se empregado doses de 900 a 3.000 mg/dia, conforme a resposta clínica e a tolerância dos pacientes aos principais efeitos colaterais (especialmente sedação e vertigem), com dosagem média de 1.200 mg/dia. Em geral, é prescrita em 2 ou 3 tomadas diárias. A formulação de suspensão oral deve ser bem agitada antes da administração. Se necessário, após a dosagem, pode ser acrescentado um pouco de água no momento da ingestão. Em epilepsia, a dose média para obter eficácia é de 1.200 mg/dia e, em casos refratários, de até 2.400 mg/dia. Em dores neuropáticas, a faixa terapêutica costuma ser 1.200 a 2.400 mg/dia, com aumentos de dose graduais.<sup>8</sup>

Se houver intolerância aguda à carbamazepina, pode-se fazer a troca para oxcarbazepina sem intervalo, respeitando a equivalência de 1.000 g: 1.500 g (ou 1 cp de 200 mg: 1 cp 300 mg). Em epilepsia, a transição de outros anticonvulsivantes (inclusive carbamazepina) para oxcarbazepina deve ser gradual e simultânea.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O mecanismo de ação desse medicamento dá-se por bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependentes, resultando na estabilização de membranas hiperexcitadas e na

diminuição de descargas repetitivas. Esse bloqueio ocorre em doses muito menores do que as necessárias à carbamazepina para realizar um bloqueio equivalente.<sup>1</sup> Ela diminui a entrada de sódio e cálcio na célula e a concentração sérica de T<sub>4</sub>. Além disso, o derivado MHD aumenta a abertura dos canais de potássio, inibe potenciais excitatórios pós-sinápticos glutamatérgicos (sugerindo um sítio de ação pré-sináptico) e (com menor potência do que a carbamazepina) bloqueia os canais de cálcio voltagem-dependentes.<sup>1</sup>

## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* tontura, diplopia, sonolência, vômito, náusea, cefaleia, fadiga.

*Menos comuns:* acne, alopecia, alterações de função hepática, alterações do paladar, alterações visuais, amnésia, angioedema, apatia, artralgia, ataxia, atonia, constipação, convulsões, déficits cognitivos, diarreia, diminuição da libido, diminuição do apetite, dispepsia, distúrbios visuais, dor abdominal, dor de ouvido, edema, enanema, eosinofilia, eritema multiforme, exantema, febre, fraqueza muscular, ganho de peso, insônia, hepatotoxicidade, hiponatremia, hipotensão, hipotireoidismo, irritabilidade, lentificação psicomotora, linfadenopatia, lúpus, neutropenia, nistagmo, pancitopenia, parestesias, prurido, púrpura, *rash* cutâneo, rinite, síndrome de Stevens-Johnson, tosse, tremor, trombocitopenia, urticária, vertigem, xerostomia, zumbido.

Obs.: As taxas de efeitos colaterais são significativamente menores quando a oxcarbazepina é administrada em monoterapia.

## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- epilepsia com crises tônico-clônicas, parciais, com ou sem generalização ou de



ausência.<sup>1</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ episódio de mania aguda e episódio misto no TB;<sup>3-5,9</sup>
- ▶ associada a outros estabilizadores do humor (incluindo lítio) no TB;<sup>3-5,9</sup>
- ▶ associada a outras medicações no tratamento da esquizofrenia e do transtorno esquizoafetivo;<sup>3,4</sup>
- ▶ nevralgia do trigêmeo;
- ▶ dor por neuropatia diabética;<sup>8</sup>
- ▶ epilepsia refratária;
- ▶ tricotilomania;
- ▶ síndrome das pernas inquietas;
- ▶ agressividade com impulsividade;
- ▶ associada ao acamprosato na dependência de álcool.



**CONTRAINDICAÇÕES**

## **ABSOLUTAS**

- ▶ Hipersensibilidade à oxcarbazepina;
- ▶ bloqueio AV.

## RELATIVAS

- ▶ Em pacientes com função renal diminuída (a dose deve ser ajustada);
- ▶ hipersensibilidade anterior à carbamazepina (ocorre reação cruzada em 25 a 30% dos casos).



## INTOXICAÇÃO

A oxcarbazepina seria menos deletéria na superdosagem quando comparada a outros anticonvulsivantes. A máxima dose ingerida relatada foi de 30 g, com todos os pacientes recuperando-se por meio de tratamento sintomático. Os sintomas de superdosagem incluem sonolência, tontura, náusea, vômito, hipercinesia, hiponatremia, ataxia e nistagmo. Não há um antídoto específico. Deve ser administrado tratamento sintomático e de suporte. Deve ser considerada a remoção do medicamento por lavagem gástrica, e/ou inativação pela administração de carvão ativado, em caso de ingestão recente.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

A oxcarbazepina e seu metabólito atravessam a barreira placentária, e não se sabe se o tratamento durante a gravidez acarreta riscos ao feto. Existe, entretanto, um relato de caso de 9 recém-nascidos que foram expostos à oxcarbazepina no primeiro trimestre de gestação e que não apresentaram malformações. No entanto, o uso desse fármaco não é aconselhado durante a gravidez. Se o uso for indispensável, administrar as menores doses eficazes, suplementadas por vitamina K e ácido fólico. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

O medicamento e seu metabólito ativo são excretados no leite materno, com relação de 0,5 entre a concentração no leite e aquela no soro materno. Os efeitos no recém-nascido são indeterminados. Seu uso deve ser evitado durante a amamentação.

## **CRIANÇAS**

É indicada como monoterapia ou como adjuvante no tratamento de crises parciais em crianças e em adolescentes. Em crianças de 2 a 4 anos, inicia-se com doses entre 8 e 10 mg/kg/dia, sem exceder 600 mg/dia, em 2 tomadas diárias. Crianças com menos de 20 kg podem iniciar com 16 a 20 mg/kg/dia, sem exceder 60 mg/kg/dia. Em crianças entre 4 e 16 anos, inicia-se com 8 a 10 mg/kg/dia, com doses de manutenção proporcionais ao peso do paciente: 900 mg/dia (de 20 a 29 kg); 1.200 mg/dia (de 29,1 a 39 kg); e 1.800 mg/dia (mais de 39 kg). Proporcionalmente, crianças com mais de 8 anos apresentam *clearance* maior do que os adultos. Crianças apresentam maior risco de desenvolver desequilíbrio eletrolítico (hiponatremia e hipocloremia), portanto devem ser cuidadosamente monitoradas.

## IDOSOS

Sugere-se reduzir a dose se houver IR. Há maior risco de hiponatremia.



## LABORATÓRIO

Atualmente, a dosagem sérica da oxcarbazepina de rotina não apresenta relevância clínica. Talvez ela possa ser benéfica em extremos etários, gravidez, IR, confirmação da não adesão à farmacoterapia e determinação de potenciais interações medicamentosas.



## PRECAUÇÕES

1. Em geral, no início do tratamento (primeiros 3 meses), devido à liberação de ADH, pode ocorrer diminuição dos níveis séricos de sódio (hiponatremia), podendo surgir tontura e fraqueza. Ela é dose-dependente e geralmente assintomática. Por isso, faz-se necessário, antes de iniciar o medicamento, realizar a dosagem desse íon e, durante os primeiros 6 meses, repetir o exame. Deve-se dar especial atenção a pacientes que fazem restrição dietética de sódio (portadores de cardiopatias), àqueles tratados com diuréticos ou com nefropatias. A hiponatremia é mais frequente com a oxcarbazepina do que com a carbamazepina.
2. Recomenda-se a realização de contagem de plaquetas e de hemograma antes de iniciar a oxcarbazepina, alertando o paciente para possíveis sinais de depressão medular (febre, dor de garganta, infecções).
3. Em pacientes com IR de leve a moderada, parece haver a necessidade de redução das doses. Já em pacientes com IR grave (*clearance* de creatinina inferior a 30 mL/min), faz-se necessário redução da dose para a metade da habitual, com início de prescrição em 150 mg 2 vezes por dia.

4. Em pacientes com disfunção hepática de leve a moderada, não é necessário realizar ajustes na dosagem, bem como em pacientes cardiopatas.
5. Em mulheres em idade fértil em uso de oxcarbazepina, com fins de anticoncepção, deve-se optar pela prescrição de ACOs com maior concentração de estrogênios e/ou métodos de barreira.
6. O medicamento é sensível a mudanças bruscas de temperatura ambiente. Frascos de suspensão oral abertos há mais de 7 semanas devem ser descartados.
7. Se o paciente desenvolver reação cutânea, interromper o uso do medicamento, uma vez que pode haver associação com síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) – ocorridas, em média, 19 dias após o início do medicamento.
8. Se o paciente esquecer-se de alguma dose e estiver próximo ao horário da próxima tomada, pular a dose esquecida. Não tomar dose dupla.
9. Se houver sonolência ou tontura durante o tratamento, evitar atividades que necessitem de mais atenção (p. ex., dirigir veículos).
10. A retirada do medicamento deve ser gradual, devido ao risco de convulsões na interrupção abrupta da oxcarbazepina.
11. Não há distinções de sexo nas diferentes faixas etárias ou entre as raças.
12. Quando associada ao uso de álcool, pode haver adição do efeito sedativo. Não há potencial de abuso ou dependência com a oxcarbazepina.
13. A carbamazepina, como outros anticonvulsivantes, pode aumentar o risco de ideação e/ou comportamento suicidas. Isso está mais associado ao uso desse medicamento em casos de convulsão/epilepsia do que em transtornos psiquiátricos.

## REFERÊNCIAS

1. May TW, Korn-Merker E, Rambeck B. Clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine. Clin Pharmacokinet. 2003;42(12):1023-42. PMID [12959634]
2. Schmidt D, Elger CE. What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs? Epilepsy Behav. 2004;5(5):627-35. PMID [15380112]
3. Mazza M, Di Nicola M, Martinotti G, Taranto C, Pozzi G, Conte G, et al. Oxcarbazepine in bipolar disorders: a critical review of the literature. Expert Opin Pharmacother. 2007;8(5):649-56. PMID [17376019]



4. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*. 2013;15(1):1-44. PMID [23237061]
5. Vasudev A, Macritchie K, Vasudev K, Watson S, Geddes J, Young AH. Oxcarbazepine for acute affective episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;7(12):CD004857. PMID [22161387]
6. Vasudev A, Macritchie K, Watson S, Geddes JR, Young AH. Oxcarbazepine in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;23(1):CD005171. PMID [18254071]
7. Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ, Findling RL, Wilens TE, McCogue K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 2006;163(7):1179-86. PMID [16816222]
8. Zhou M, Chen N, He L, Yang M, Zhu C, Wu F. Oxcarbazepine for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3:CD007963. PMID [23543558]
9. Jurueña MF, Ottoni GL, Machado-Vieira R, Carneiro RM, Weingarthner N, Marquart AR, et al. Bipolar I and II disorder residual symptoms: oxcarbazepine and carbamazepine as add-on treatment to lithium in a double-blind, randomized trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(1):94-9. PMID [19007842]



# OXIBATO DE SÓDIO

## XYREM (LAB. JAZZ)

► Frascos de 180 mL a 500 mg/mL.

Obs.: Medicamento ainda não comercializado no Brasil.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O oxibato de sódio foi desenvolvido como um depressor do SNC e, inicialmente, utilizado como anestésico adjuvante para procedimentos cirúrgicos de pequeno porte. É aprovado na Alemanha para anestesia IV, apesar de seu uso estar diminuindo. Nos EUA, no Canadá, na União Europeia e na Suíça, está aprovado para o tratamento de cataplexia e SDE associada a narcolepsia. Na Itália e na Áustria, está liberado para o tratamento de dependência e para a manutenção da abstinência de álcool. Atualmente, vem sendo estudado também para o tratamento da fibromialgia. No ano de 2011, foram revelados dados sobre óbitos de pacientes em uso de oxibato de sódio que não haviam sido tornados públicos pelo fabricante do fármaco em 2009. Apesar de a associação entre tais mortes e o uso do fármaco não ter sido comprovada, sugere-se cuidado com seu uso em pacientes obesos ou com dificuldades respiratórias relevantes.

Do ponto de vista farmacocinético, sua absorção é rápida por VO, sua biodisponibilidade absoluta é de 25%, e seu pico de ação após ingestão ocorre em aproximadamente 0,5 a 1,25 hora. Sua absorção pode ser diminuída e retardada quando ingerido com alimentos ricos em gordura. Trata-se de um composto hidrofílico que apresenta metabolização hepática, produzindo dióxido de carbono e água pelo ciclo de Krebs e  $\beta$ -oxidação secundária. Seu *clearance* é quase inteiramente pela biotransformação para dióxido de carbono, que, então, é liberado pela expiração. Em média, menos de 5% do medicamento inalterado aparece na urina e nas fezes; a

quantidade não é significativa.

O fabricante recomenda o uso do medicamento à noite, antes do horário de dormir, pelo menos 2 horas após qualquer alimentação (para garantir uma biodisponibilidade razoável), iniciando-se com 4,5 g/noite divididos em 2 tomadas de 2,25 g com intervalo entre as doses de 2,5 a 4 horas. A dosagem máxima à noite é de 9 g, e os aumentos realizados devem ser de 1,5 g por noite (0,75 por dose). Recomenda-se avaliar a resposta clínica de cada aumento de dose em 1 a 2 semanas. A dose efetiva do medicamento situa-se entre 6 e 9 g/noite. Não foi evidenciado efeito terapêutico com doses maiores que 9 g/noite, e o fabricante não recomenda quantidades maiores. Aconselha-se que o paciente prepare seu medicamento antes de tomar a primeira dose, colocando a quantidade exata em 60 mL de água. A segunda dose deve ser ingerida de 2,5 a 4 horas após a primeira, o que pode fazer o paciente precisar acordar para tomá-la.<sup>1</sup>

Nos países europeus que têm o oxibato de sódio aprovado para o tratamento de dependência de álcool, estudos realizados mostram eficácia com doses de 50 a 100 mg/kg fracionados em 3 a 6 doses durante o dia para controle dos sintomas agudos de abstinência e também para facilitar a manutenção da abstinência de álcool.<sup>2</sup> Um estudo realizado em UTI utilizou administração IV com doses menores de 30 mg/kg e, posteriormente, 15 mg/kg, com resultados positivos para o controle dos sintomas de abstinência.<sup>3</sup> Tendo em vista o potencial de abuso do medicamento, um grupo italiano estudou a incidência de fissura e abuso com o oxibato de sódio em pacientes apenas com dependência de álcool em comparação a outros 3 grupos (alcoolistas em remissão de dependência de cocaína, heroína e tratamento de manutenção com metadona). Os pesquisadores concluíram que não é recomendado o uso de oxibato de sódio em alcoolistas dependentes de cocaína e/ou heroína; todavia, esses dados não contraindicam o uso naqueles que são dependentes apenas de álcool.<sup>4</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O mecanismo de ação do oxibato de sódio ainda não foi totalmente esclarecido. Considera-se que o mecanismo de ação principal seja gabaérgico, mas já foram implicados diversos neurotransmissores como responsáveis por seus efeitos: dopamina,

noradrenalina, opioides, orexina/hipocretina e um sistema de neurotransmissão GABA específico.<sup>1</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* cefaleia, náusea, tontura, nasofaringite, sonolência, vômitos, incontinência urinária noturna e déficit de memória.

*Menos comuns:* alucinações, agitação, aumento do apetite, calafrios, calores, confusão, conjuntivite, depressão, depressão respiratória, diminuição da libido, diminuição do apetite, disfagia, distensão abdominal, dor oral, euforia, eructação, flatulência, hipertensão e hipotensão arteriais, hipocalcemia, hipernatremia, hipersecreção salivar, ideação suicida, inquietude, incontinência fecal noturna, irritação ocular, labilidade afetiva, lentidão psicomotora, letargia, leucopenia, linfadenopatia, miose, pânico, psicose, refluxo gastroesofágico, síncope, sonambulismo, taquicardia, vertigem, visão borrada, zumbido auditivo.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- SDE e cataplexia em pacientes com narcolepsia.<sup>5,6</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- dependência de álcool,<sup>2-4,7</sup>
- fibromialgia,<sup>8,9</sup>
- síndrome de Kleine-Levin;
- narcolepsia com cataplexia em crianças ou adolescentes.<sup>10</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Uso concomitante com agentes hipnóticos e/ou sedativos, incluindo álcool;
- ▶ deficiência de semialdeído succínico desidrogenase (doença rara de erro inato do metabolismo caracterizada por retardo mental, hipotonia e ataxia).



## INTOXICAÇÃO

A apresentação do paciente com intoxicação pode variar dependendo da dose ingerida, do tempo de ingestão, da associação a outros fármacos e do tempo desde a última refeição. Os pacientes podem exibir graus variados de diminuição da consciência, a qual pode flutuar rapidamente entre estados confusional, agitado, atáxico e coma. Podem ocorrer vômitos, diaforese, cefaleia e descoordenação motora. Não há perda do reflexo pupilar, mas a visão pode ficar borrada. Podem ocorrer convulsões tônico-clônicas, e a respiração pode ser afetada na frequência e na profundidade, com a presença de bradicardia, hipotermia e hipotonia muscular associada à perda da consciência.

O tratamento recomendado para intoxicação por oxibato de sódio é sintomático e de suporte. Deve-se ter cuidado com a indução de vômitos, devido ao risco de aspiração em pacientes com nível reduzido de consciência. No caso de bradicardia, pode ser revertida com atropina IV. Não ocorre reversão dos efeitos do fármaco com a utilização de naloxona ou flumazenil, e o uso de hemodiálise não é indicado.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Estudos com animais sugerem segurança do uso do fármaco durante a gestação; entretanto, não há dados de seres humanos. Categoria B da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Embora não se tenha a comprovação da passagem do medicamento para o leite materno, seu uso não é recomendável durante a amamentação.



## **CRIANÇAS**

Em um estudo retrospectivo com um grupo de 27 crianças e adolescentes (de 6 a 16 anos) que foram tratados ambulatorialmente para narcolepsia com cataplexia, o oxibato de sódio demonstrou boa eficácia e tolerabilidade na maioria dos pacientes.<sup>10</sup>

## IDOSOS

Não há estudos que determinem parâmetros de segurança para uso em idosos.



## PRECAUÇÕES

1. Devido ao seu rápido início de ação, deve ser ingerido próximo ao momento de deitar à noite.
2. Evitar a realização de atividades perigosas que demandem atenção e coordenação por até 6 horas após a ingestão.
3. O uso concomitante com álcool ou qualquer outro depressor do SNC pode potencializar os efeitos depressores.
4. Orientar os pacientes com necessidade de redução de sódio (hipertensos e portadores de insuficiência cardíaca ou IR) a diminuir sua ingestão na alimentação enquanto sob tratamento com oxibato de sódio.
5. Pacientes com insuficiência hepática devem ter a dosagem inicial reduzida pela metade e os aumentos monitorados atentamente.
6. Em muitos países onde o oxibato de sódio é comercializado, há uso recreativo e abusivo do medicamento devido aos efeitos ansiolíticos e euforizantes. É conhecido popularmente como “boa-noite, Cinderela” ou, no inglês, *rape drugs* (drogas utilizadas para estupro). Nos anos de 1980 e início dos anos de 1990, era vendido sem prescrição médica nos EUA como suplemento alimentar para fisiculturistas, mas seu efeito como *doping* atlético não foi evidenciado consistentemente.

## REFERÊNCIAS

1. Carter LP, Koek W, France CP. Behavioral analyses of GHB: receptor mechanisms. *Pharmacol Ther.* 2009;121(1):100-14. PMID [19010351]
2. Keating GM. Sodium oxybate: a review of its use in alcohol withdrawal syndrome and in the maintenance of abstinence in alcohol dependence. *Clin Drug Investig.* 2014;34(1):63-80. PMID [24307430]
3. Elsing C, Stremmel W, Grenda U, Herrmann T. Gamma-hydroxybutyric acid versus

clomethiazole for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in a medical intensive care unit: an open, single-center randomized study. *AM J Drug Alcohol Abuse*. 2009;35(3):139-92. PMID [19462303]

4. Caputo F, Francini S, Stoppo M, Lorenzini F, Vignoli T, Del Re A, et al. Incidence of craving for and abuse of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in different populations of treated alcoholics: an open comparative study. *J Psychopharmacol*. 2009;23(8):883-90. PMID [18635689]

5. Alshaikh MK, Tricco AC, Tashkandi M, Mamdani M, Straus SE, BaHammam AS. Sodium oxybate for narcolepsy with cataplexy: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(4):451-8. PMID [22893778]

6. Mayer G. The use of sodium oxybate to treat narcolepsy. *Expert Rev Neurother*. 2012;12(5):519-29. PMID [22550980]

7. Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G, Brambilla R, Faggiano F. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;17(2):CD006266. PMID [20166080]

8. Russell IJ, Perkins AT, Michalek JE, Oxybate SXB-26 Fibromyalgia Syndrome Study Group. Sodium oxybate relieves pain and improves function in fibromyalgia syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2009;60(1):299-309. PMID [19116896]

9. Spaeth M, Alegre C, Perrot S, Wang Y, Guinta DR, Alvarez-Horine S, et al. Long-term tolerability and maintenance of therapeutic response to sodium oxybate in an open-label extension study in patients with fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(6):R185. PMID [24286114]

10. Lecendreux M, Poli F, Oudiette D, Benazzouz F, Donjacour CE, Franceschini C, et al. Tolerance and efficacy of sodium oxybate in childhood narcolepsy with cataplexy: a retrospective study. *Sleep*. 2012;35(5):709-11. PMID [22547897]



**PALIPERIDONA**



**INVEGA**

6 mg

## **INVEGA (LAB. JANSSEN-CILAG)**

- ▶ Caixas com 7 ou 28 comprimidos de 3, 6, 9 ou 12 mg.

## INVEGA SUSTENNA I (LAB. JANSSEN-CILAG)

- ▶ Suspensão injetável de liberação prolongada;
- ▶ seringa de 0,5 mL a 50 mg/0,5 mL, em embalagem com 1 unidade;
- ▶ seringa de 0,75 mL a 75 mg/0,75 mL, em embalagem com 1 unidade;
- ▶ seringa de 1,0 mL a 100 mg/1,0 mL, em embalagem com 1 unidade;
- ▶ seringa de 1,5 mL a 150 mg/1,5 mL, em embalagem com 1 unidade.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A paliperidona (9-hidroxi-risperidona) é um APA do grupo dos benzisoxaloles. É o primeiro metabólito ativo da risperidona. A atual apresentação oral é absorvida via pressão osmótica. Consequentemente, a liberação é lenta, sendo observada pouca flutuação dos níveis séricos. A absorção total leva cerca de 24 horas, e são necessários de 4 a 5 dias para atingir o estado de equilíbrio plasmático. A dose injetável também é de liberação prolongada, sendo indicada apenas na forma IM.

Cerca de 59% da paliperidona é secretada inalterada por via urinária; consequentemente, é preciso cautela na administração a pacientes com doença renal. Em pacientes com *clearance* de creatinina menor que 80 mL/min, é necessária redução na dose de tratamento tanto na apresentação oral quanto na IM. A carbamazepina, indutora da gpP renal, altera a depuração renal da paliperidona, diminuindo seu nível sérico.<sup>1</sup> Aproximadamente 32% do medicamento é convertido em metabólitos pelas isoenzimas do citocromo P450, no fígado. Contudo, não são esperadas alterações farmacocinéticas clinicamente relevantes com outros fármacos, uma vez que a paliperidona não inibe de forma substancial essas isoenzimas. Em pacientes com doença hepática leve a moderada (Child-Pugh A e B), o metabolismo da paliperidona não sofreu alterações quando comparados a sujeitos sem doença hepática. Em pacientes com doença hepática grave, deve-se ter cautela.<sup>2,3</sup> Poucos estudos demonstraram alterações do metabolismo glicêmico ou lipídico com o uso da paliperidona. Em diversos estudos, ela não provocou aumento do intervalo QT quando comparada ao placebo. Um estudo, entretanto, demonstrou correlação positiva entre dosagem sérica de paliperidona e intervalo QT. É necessário cautela no uso combinado com outros medicamentos ou em condições clínicas que possam prolongar o intervalo QT.<sup>2-5</sup>

A paliperidona oral é indicada para tratamento da esquizofrenia tanto em adolescentes quanto em adultos e para tratamento do transtorno esquizoafetivo em adultos. A última revisão do CANMAT incluiu a paliperidona oral em monoterapia como tratamento de primeira linha para episódios maníacos e de segunda linha para tratamento de manutenção.<sup>6</sup> Ensaios clínicos de 6 semanas demonstraram a eficácia da paliperidona comparada ao placebo, reduzindo sintomas positivos e negativos da esquizofrenia e do transtorno esquizoafetivo.

Para pacientes adultos, a dosagem inicial oral recomendada é de 6 mg/dia em dose única, pela manhã. Já em adolescentes, a dose inicial recomendada é de 3 mg/dia. Não é necessária a titulação da dose. Se a indicação for de aumento da dosagem, é recomendado aumento de 3 mg, aguardando no mínimo 5 dias, até uma dosagem máxima de 12 mg/dia. Quantidades maiores que 6 mg (9 a 12 mg) podem elevar a eficácia, o aumento da dose, porém, está associado a aumento de efeitos colaterais. Alguns pacientes podem apresentar ganho com dosagem menor que 6 mg.<sup>7</sup> O medicamento pode ser ingerido com ou sem alimentos, mas alguns estudos demonstram que a biodisponibilidade aumenta com a ingestão de alimentos. O cp deve ser engolido inteiro, não devendo ser mastigado ou quebrado.<sup>2-4</sup>

A paliperidona injetável de liberação prolongada é o segundo APSG nesse formato. Anteriormente, a risperidona havia apresentado essa formulação. A vantagem da paliperidona é que ela pode ser aplicada mensalmente e não precisa ser mantida resfriada, facilitando o acondicionamento do fármaco. O uso da paliperidona injetável IM é recomendado apenas àqueles pacientes que já fizeram uso de paliperidona oral nos quais se pôde comprovar tolerabilidade a essa substância. A dose inicial recomendada é de 150 mg, seguida de uma dose de 100 mg após 7 dias da primeira dose. Ambas as doses devem ser aplicadas no músculo deltoide. Após as duas aplicações iniciais, a dose mensal recomendada é de 75 mg, podendo variar entre 25 e 150 mg, dependendo da tolerância e da eficácia do medicamento. A aplicação das doses mensais pode ser feita tanto no deltoide quanto nos glúteos e deve sempre ser feita por profissional habilitado. A suspensão da paliperidona VO deve ser feita já no início do tratamento injetável.<sup>4,8</sup> Um estudo naturalístico de pacientes com esquizofrenia que utilizaram paliperidona injetável mostrou que a descontinuidade do tratamento injetável se deu mais frequentemente entre aqueles que não responderam ao fármaco. Apenas 5% dos pacientes descontinuaram o uso do medicamento injetável em razão de efeitos colaterais.<sup>9</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Assim como a risperidona, a paliperidona tem afinidade com receptores serotoninérgicos 5-HT e dopaminérgicos  $D_3$ , entretanto, a força da ligação (bloqueio) a receptores 5-HT<sub>2</sub> e  $D_2$  é menor que a da risperidona. Um estudo com pacientes com esquizofrenia demonstrou que, após 2 a 6 semanas de uso de 3 mg de paliperidona, ocorreu o bloqueio de 58% de receptores  $D_2$  da via estriatal, 77% com o uso de 9 mg e 80% com o uso de 15 mg. Como resultado, a dosagem de 6 mg foi considerada efetiva no tratamento da esquizofrenia, uma vez que, para a redução de sintomas psicóticos, é necessário o bloqueio de, no mínimo, 65% dos receptores  $D_2$ .<sup>1,2,4,7,10</sup>

Comparada à risperidona, a paliperidona mostrou menor afinidade com receptores  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ -adrenérgicos *in vitro*, o que deve causar menor quantidade de sintomas ortostáticos. Em comparação a outros APSGs, a paliperidona apresentou *in vitro* menor afinidade com receptores histaminérgicos ( $H_1$ ) e não exibiu afinidade com receptores colinérgicos, muscarínicos,  $\beta_1$  e  $\beta_2$ -adrenérgicos, o que pode trazer como consequência menor sedação, menor alteração do perfil lipídico e menor ganho de peso.<sup>2</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

**Mais comuns:** cefaleia, taquicardia, acatisia, aumento de peso, ECEs (movimentos involuntários, hipertonia, distonia e tremores), sonolência, hipotensão ortostática, dispepsia, náuseas, constipação, faringite, ansiedade, tontura, hiperprolactinemia, amenorreia e hipersalivação.

**Menos comuns:** agranulocitose, arritmia sinusal, aumento do apetite, convulsão do tipo grande mal, crises oculogíricas, discinesia, edema, ECG anormal, DE, galactorreia, ginecomastia, hipotensão, isquemia vascular, leucopenia, neutropenia, linfopenia, pesadelo, priapismo, menstruação irregular, palpitações, rigidez muscular, síncope,



vertigem postural, discinesia tardia, encefalopatia, catatonia, síndrome Tourette-*like*, reação anafilática, sintomas maníacos, sintomas obsessivos, disfagia por distonia.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ esquizofrenia: em pacientes adultos (apresentação oral e injetável);
- ▶ esquizofrenia: em pacientes adolescentes (apresentação oral);
- ▶ transtorno esquizoafetivo (apresentação oral);
- ▶ TB: episódios maníacos (apresentação oral).

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ transtorno da personalidade *borderline*;
- ▶ sintomas de irritabilidade no TEA;
- ▶ tratamento adjunto no transtorno de sintomas somáticos;
- ▶ associada aos ISRSs no tratamento do TOC refratário;
- ▶ TB: terapia de manutenção.



## CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à paliperidona ou à risperidona.



## INTOXICAÇÃO

Sintomas de intoxicação por paliperidona incluem ECEs, sonolência, sedação, taquicardia, hipotensão e prolongamento QT. Não existe antídoto específico para a paliperidona. O tratamento da intoxicação deve ocorrer por meio de medidas de suporte:

- ▶ vias aéreas permeáveis;
- ▶ monitoramento cardíaco para avaliar possíveis arritmias (cuidar com a administração de antiarrítmicos, devido ao risco de prolongamento de QT);
- ▶ emprego de líquidos e/ou agentes simpaticomiméticos na presença de choque ou hipotensão;
- ▶ administrar anticolinérgicos na presença de ECEs.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Não existem estudos com o uso da paliperidona em gestantes, e os potenciais riscos de seu uso na gravidez são desconhecidos. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Tanto a paliperidona quanto a risperidona são secretadas no leite materno, e não se conhecem os efeitos da paliperidona em recém-nascidos. Por esse motivo, não deve ser administrada a mulheres que amamentam.

## **CRIANÇAS**

A paliperidona é uma substância aprovada para pacientes com esquizofrenia na adolescência.

## **IDOSOS**

Em pacientes com função renal normal, estudos demonstraram que não é necessário ajuste de dosagem. Realizar o acompanhamento da função renal desses pacientes. O risco de convulsão em pacientes idosos aumenta quando em uso de paliperidona.



## **LABORATÓRIO**

Não existem dosagens laboratoriais que possam ser feitas para verificar os níveis séricos da paliperidona.



## **PRECAUÇÕES**

1. Como todos os APs, a paliperidona pode causar SNM.
2. Como pode induzir hipotensão ortostática, deve ser usada com cautela em pacientes com história de DCV, doença vascular cerebral ou condições que predisponham à hipotensão.
3. O cp da atual apresentação (Invega) não se deforma no TGI, portanto não deve ser administrado a pacientes com estreitamento gastrointestinal grave ou com dificuldades para deglutir cp.
4. O uso associado de paliperidona e risperidona não é recomendado, devido ao risco de exposição adicional à paliperidona.
5. A carbamazepina aumenta a excreção renal da paliperidona. O uso concomitante pode necessitar de aumento da dose de paliperidona.
6. A paliperidona não é aprovada para uso em psicose associada a quadros demenciais (transtornos neurocognitivos).
7. A paliperidona deve ser evitada em pacientes que usam substâncias que aumentam o intervalo QT.

8. Alterações metabólicas são comuns em pacientes que fazem uso de APAs. Os pacientes que utilizam paliperidona devem ser monitorados.
9. Embora incomuns, eventos como leucopenia, neutropenia e agranulocitose podem ocorrer em pacientes que utilizam paliperidona.

## REFERÊNCIAS

1. de Leon J, Wynn G, Sandson NB. The pharmacokinetics of paliperidone versus risperidone. *Psychosomatics*. 2010;51(1):80-88. PMID [20118446]
2. Marino J, Caballero J. Paliperidone extended-release for the treatment of schizophrenia. *Pharmacotherapy* 2008;28(10):1283-1298. PMID [18823223]
3. Nussbaum A, Stroup TS. Paliperidone for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD006369. PMID [18425951]
4. Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6:CD008296. PMID [22696377]
5. Suzuki Y, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Sugai T, Tsuneyama N, et al. QT prolongation of the antipsychotic risperidone is predominantly related to its 9-hydroxy metabolite paliperidone. *Hum Psychopharmacol*. 2012;27(1):39-42. PMID [22144033]
6. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*. 2013;15(1):1-44. PMID [23237061]
7. Ortega I, Perez-Ruixo JJ, Stuyckens K, Piotrovsky V, Vermeulen A. Modeling the effectiveness of paliperidone ER and olanzapine in schizophrenia: meta-analysis of 3 randomized, controlled clinical trials. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(3):293-310. PMID[20056804]
8. Chue P, Chue J. A review of paliperidone palmitate. *Expert Rev Neurother*. 2012;12(12):1383-97. PMID [23237346]
9. Attard A, Olofinjana O, Cornelius V, Curtis V, Taylor D. Paliperidone palmitate long-acting injection – prospective year-long follow-up of use in clinical practice. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130(1):46-51. PMID [24117209]
10. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*. 2005;10(1):79-104. PMID [15289815]



**PAROXETINA**





**AROPAX**  
20 mg



**AROTIN**  
20 mg



**BENEPAX**  
20 mg



**CEBRILIN**  
10 mg



**CEBRILIN**  
20 mg



**CEBRILIN**  
30 mg



**DEPAXAN**  
20 mg



**MORATUS**  
20 mg



**PAXAN**  
20 mg



**PAXIL CR**  
12,5 mg



**PAXIL CR**  
25 mg



**PAXTRAT**  
20 mg



**PONDERA**  
10 mg



**PONDERA**  
15 mg



**PONDERA**  
20 mg



**PONDERA**  
25 mg



**PONDERA**  
30 mg



**PONDERA**  
40 mg



**PRAXETINA**  
20 mg



**ROXETIN**  
20 mg



**ROXETIN**  
30 mg



**ZYPAROX**  
20 mg



**ZYPAROX**  
20 mg



**GENÉRICO**  
20 mg  
(BIOSINTÉTICA)



**GENÉRICO**  
20 mg  
(ZYDUS)



**GENÉRICO**  
20 mg  
(ZYDUS)

## **AROPAX (LAB. GLAXO SMITHKLINE)**

- ▶ Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 20 mg.

## **AROTIN (LAB. SANDOZ)**

► Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 20 mg.

## **CEBRILIN (LAB. LIBBS)**

- ▶ Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 20 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 10 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 30 mg;
- ▶ caixas com 10 comprimidos de 20 e 30 mg.

**CLORIDRATO DE PAROXETINA (LAB. ACTAVIS  
FARMACÊUTICA, BIOSINTÉTICA, BRAINFARMA,  
EUROFARMA, MEDLEY, MERCK, NOVA QUÍMICA, RANBAXY,  
TEUTO)**

► Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 20 mg.

## **CLORIDRATO DE PAROXETINA (LAB. AUROBINDO PHARMA)**

► Caixas com 10, 20 ou 30 comprimidos de 20 mg.

## **CLORIDRATO DE PAROXETINA (LAB. EMS/SA)**

- ▶ Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 20 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 30 mg.

## **CLORIDRATO DE PAROXETINA (LAB. GERMED FARMACÊUTICA)**

- ▶ Caixas com 30 comprimidos de 20 ou 30 mg.



## **CLORIDRATO DE PAROXETINA (LAB. LEGRAND PHARMA)**

► Caixas com 30 comprimidos de 20 ou 30 mg.

## **CLORIDRATO DE PAROXETINA (LAB. MULTILAB)**

► Caixas com 20 ou 60 comprimidos de 20 mg.

## **CLORIDRATO DE PAROXETINA (LAB. WIETH)**

► Caixas com 10, 15, 20, 30 ou 60 comprimidos de 20 mg.

## **CLORIDRATO DE PAROXETINA (LAB. ZYDUS NIKKHO)**

► Caixas com 30 comprimidos de 20 mg.

## **DEEPLIN (LAB. GERMED FARMACÊUTICA)**

► Caixas com 30 comprimidos de 20 mg.

## **DEPAXAN (LAB. BIOSINTÉTICA)**

► Caixas com 10, 20 ou 30 comprimidos de 20 mg.

## **MORATUS (LAB. MEDLEY)**

► Caixas com 15, 20 ou 30 comprimidos de 20 mg.

## **PAROX (LAB. TEUTO)**

► Caixas com 30 comprimidos de 20 mg.



## **PAROXILIV (LAB. LEGRAND PHARMA)**

► Caixas com 30 comprimidos de 20 mg.

## **PAXIL CR (LAB. GLAXO SMITHKLINE)**

- ▶ Caixas com 10 ou 30 comprimidos de liberação controlada de 12,5 mg;
- ▶ caixas com 10 ou 30 comprimidos de liberação controlada de 25 mg.

## **PAXTRAT (LAB. UNIÃO QUÍMICA)**

► Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 20 mg.

## **PONDERA (LAB. EUROFARMA)**

- ▶ Caixas com 10, 20 ou 30 comprimidos de 20 mg;
- ▶ caixas com 10 ou 30 comprimidos de 30 mg;
- ▶ caixas com 10 ou 20 comprimidos de 10, 15, 25 ou 40 mg.

## **PONDIX (LAB. EMS SIGMA PHARMA)**

► Caixas com 30 comprimidos de 20 mg.

## **PRAXETINA (LAB. WIETH)**

- ▶ Caixas com 10, 20, 30 ou 60 comprimidos de 20 mg.

## **ROXETIN (LAB. CRISTÁLIA)**

- ▶ Caixas com 20, 30 ou 200 comprimidos de 20 mg;
- ▶ caixas com 20 ou 200 comprimidos de 30 mg.

## **SERTERO (LAB. ACTAVIS FARMACÊUTICA)**

► Caixas com 10, 20 ou 30 comprimidos de 20 mg.



## ZYPAROX (LAB. ZYDUS NIKKHO)

► Caixas com 30 comprimidos de 20 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A paroxetina é um derivado da fenilpiperidina, com estrutura química distinta dos outros antidepressivos. É completamente absorvida após administração VO. Os antiácidos e os alimentos aparentemente não interferem em sua absorção. É lipofílica, ligando-se fortemente às proteínas plasmáticas (95%). É metabolizada no fígado, gerando metabólitos que aparentemente não são ativos, os quais são excretados na urina. Tem meia-vida de aproximadamente 21 horas (9 a 28 horas), atingindo o pico de concentração plasmática entre 3 e 8 horas após a dose oral. Esse valor é aumentado em função de idade, IR de moderada a grave (*clearance* da creatinina inferior a 30 mL/min) e cirrose hepática. A formulação de liberação controlada da paroxetina permite que a dissolução do cp se faça de forma gradativa, ao longo do intestino delgado, reduzindo a velocidade de absorção e os picos plasmáticos do medicamento – ao mesmo tempo que proporciona menor estimulação dos receptores 5-HT<sub>3</sub>. Com isso, melhora a tolerabilidade, diminui os eventos adversos e possivelmente aumenta a adesão ao tratamento. Não há relação entre a dose ingerida e os níveis plasmáticos. É um potente inibidor da CYP2D6, embora em grau menor que a fluoxetina e em grau menor ou semelhante à sertralina. Consequentemente, inibe seu próprio metabolismo, que, por esse motivo, não é linear, apresentando níveis plasmáticos desproporcionalmente elevados em doses mais altas. O estado de equilíbrio plasmático é atingido entre 5 e 14 dias após o início do uso. A metabolização é hepática, e seus metabólitos são praticamente inativos. Em relação à excreção, 62% ocorre por via renal, e o restante, pelas fezes. Em idosos, os níveis séricos sofrem o dobro de elevação, e em pacientes com o *clearance* de creatinina abaixo de 30 mL/L, até 4 vezes mais em comparação a indivíduos saudáveis após uma dose única de 20 a 40 mg.

A paroxetina é mais eficaz que o placebo e tão eficaz quanto os ADTs e os demais ISRSs no tratamento da fase aguda do TDM, tanto em pacientes internados como naqueles ambulatoriais, e na prevenção de recaídas e recorrências. Vários estudos demonstraram a eficácia da paroxetina no tratamento do TP, do TAS, do TAG, do TOC, do TEPT e do transtorno disfórico pré-menstrual.

A dose recomendada para a maioria das indicações é de 20 mg/dia. Em alguns pacientes, pode ser necessário aumentar a dose. Isso deve ser feito gradativamente em aumentos de 10 mg até a dose máxima de 60 mg, de acordo com a resposta do paciente. Indivíduos com TOC podem necessitar de doses maiores. Como é comum que produza sonolência durante o dia, especialmente nas primeiras semanas de tratamento, é recomendável administrá-la à noite, em dose única. Se, entretanto, produzir insônia, administrá-la pela manhã. A suspensão, se necessária, deve ser gradual, para evitar que ocorram sintomas de retirada (tontura, náusea, vômito, intolerância à luz, fadiga, letargia, mialgia, perturbações do sono, alterações sensoriais, inquietude), reduzindo-se de 10 a 20 mg a cada 5 ou 7 dias. A não ingestão de 2 doses seguidas é suficiente para produzir sintomas de retirada. Entre os ISRSs, a paroxetina é o que apresenta o maior número de relatos de associação a sintomas de retirada.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A paroxetina, assim como os outros ISRSs, causa elevação de concentração extracelular de 5HT nas sinapses serotoninérgicas, mediada pela inibição de seu transportador. Inicialmente, há diminuição da neurotransmissão de serotonina, em função da ativação da alça de *feedback* negativo que decorre da ligação da serotonina, transitoriamente aumentada, ao seu autorreceptor 5HT<sub>1A</sub>. Subsequentemente, os receptores 5HT<sub>1A</sub> são dessensibilizados, e com isso ocorre o pretendido aumento da neurotransmissão serotoninérgica. Além disso, quando comparada aos demais ISRSs, tem elevada ação noradrenérgica, especialmente em doses altas. Não tem afinidade a receptores dopaminérgicos, adrenérgicos e histaminérgicos, sendo considerada uma droga “limpa”. Tem alguma afinidade a receptores muscarínicos, o que justifica seus leves efeitos anticolinérgicos.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* anorgasmia, astenia, boca seca, cefaleia, constipação, diarreia, diminuição do desejo sexual, retardo ejaculatório, sonolência, tremor, tontura.

*Menos comuns:* acatisia, agitação, angioedema, ansiedade, aumento ou diminuição do apetite, constipação intestinal, dispepsia, distonia, dor abdominal, dor torácica, febre, flatulência, ganho de peso, GAF, hipotensão postural, hiponatremia, insônia, mialgia, mioclono, palpitação, parestesias, parkinsonismo, *rash* cutâneo, sonolência, visão borrada.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ TDM;<sup>1</sup>
- ▶ TOC;<sup>2</sup>
- ▶ transtorno depressivo persistente (distímia);
- ▶ TP;<sup>3</sup>
- ▶ TAG;
- ▶ TAS;
- ▶ TEPT;<sup>4</sup>
- ▶ transtorno disfórico pré-menstrual, uso contínuo ou na fase lútea;<sup>5</sup>
- ▶ transtorno do jogo.

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ EP;<sup>6</sup>
- ▶ tricotilomania;
- ▶ fibromialgia;<sup>7</sup>
- ▶ sintomas vasomotores associados à menopausa;<sup>8</sup>
- ▶ problemas de sono em pacientes com câncer em quimioterapia.



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade ao fármaco ou a qualquer componente da fórmula;
- ▶ concomitantemente a IMAOs ou no intervalo de até 2 semanas após o término do tratamento com agentes dessa classe;
- ▶ simultaneamente a tioridazina ou pimozida, pois a paroxetina pode elevar os níveis plasmáticos dessas substâncias.



## INTOXICAÇÃO

Uma ampla margem de segurança é evidente a partir dos dados disponíveis. Casos de superdosagem foram relatados em pacientes que administraram até 2.000 mg de paroxetina isoladamente ou em combinação com outras substâncias, incluindo álcool. As experiências de superdosagem com paroxetina demonstraram, além dos sintomas observados em reações adversas, os seguintes quadros: vômito, febre, alterações na PA, contrações musculares involuntárias, ansiedade e taquicardia. Coma ou alterações no ECG foram ocasionalmente relatados e, raras vezes, com evolução fatal, sobretudo quando a paroxetina foi administrada em associação a outros agentes psicotrópicos, com ou sem álcool. Não se conhece um antídoto específico.

O tratamento deve consistir de medidas gerais empregadas nos casos de superdosagem com qualquer antidepressivo. A rápida administração de carvão ativado pode retardar a absorção de paroxetina.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Estudos epidemiológicos com gestantes que utilizaram antidepressivos durante o primeiro trimestre da gravidez evidenciaram aumento no risco de malformações congênitas, principalmente malformações cardiovasculares, associadas ao uso da paroxetina. No entanto, um estudo de coorte recente com 949.504 gestantes não observou aumento significativo no risco de malformações cardíacas em recém-nascidos de mães que utilizaram antidepressivos no primeiro trimestre comparados a recém-nascidos de mães que não utilizaram antidepressivos. Nesse estudo, o uso da paroxetina no primeiro trimestre de gestação não esteve associado a obstrução do fluxo ventricular direito.<sup>9</sup> O uso no terceiro trimestre está associado a complicações no recém-nascido e pode levar à necessidade de medidas de suporte à vida. Uma metanálise recente mostrou que a exposição a ISRSs no terceiro trimestre dobra a incidência de HPPN.<sup>10</sup> Categoria D da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Uma pequena quantidade de paroxetina é excretada no leite materno. Em estudos, as concentrações séricas em crianças amamentadas foram indetectáveis ( $< 2$  ng/mL) ou muito baixas ( $< 4$  ng/mL). Não foram observados sinais de efeito do medicamento nessas crianças. Entre os ISRSs, a paroxetina é uma das melhores escolhas para ser utilizada durante a lactação. Contudo, somente deve ser utilizada nesse período quando os benefícios esperados para a mãe justifiquem os potenciais riscos à criança.

## **CRIANÇAS**

O tratamento com antidepressivos é associado ao aumento do risco de pensamentos e comportamentos suicidas em crianças e adolescentes com TDM ou outras psicopatologias. Em estudos clínicos com crianças e adolescentes em uso de paroxetina, eventos adversos relacionados à possibilidade de suicídio (pensamento suicida ou tentativas de suicídio) e hostilidade (predominantemente agressão, comportamento de oposição desafiante ou raiva) foram observados com mais frequência em pacientes tratados com paroxetina do que naqueles que receberam placebo.



## **IDOSOS**

Em idosos, ocorre aumento da concentração plasmática da paroxetina. A posologia deve, portanto, ser iniciada com 10 mg ao dia, ou a critério do médico. Conforme a resposta terapêutica, a dose pode ser aumentada, acrescentando-se de 5 a 10 mg ao dia, semanalmente, até a dose diária máxima de 40 mg.



## **LABORATÓRIO**

A dosagem sérica parece não ter utilidade clínica; por isso, não é utilizada rotineiramente.

Parece que a paroxetina não interfere nos testes de laboratório, embora existam relatos de hiponatremia concomitante ao seu uso.



## **PRECAUÇÕES**

1. Ter cautela em relação a pacientes com insuficiência hepática e não exceder 40 mg/dia no caso de IR grave.
2. Todos os pacientes devem ser monitorados quanto à piora do quadro (incluindo o desenvolvimento de novos sintomas) e ao RS durante o tratamento, especialmente no início ou a qualquer momento em que haja alteração na dose, seja aumento ou redução.
3. Como todo antidepressivo, a paroxetina deve ser usada com cautela em pacientes com história de mania.
4. Em geral, a incidência de convulsões é  $< 0,1\%$  em pacientes tratados com paroxetina. Em qualquer paciente que apresente convulsão, o fármaco deve ser descontinuado.
5. Assim como ocorre com outros ISRSs, a paroxetina pode causar midríase e deve

ser usada com cautela em pacientes com GAF agudo.

6. Sangramento na pele e nas membranas mucosas (incluindo hemorragia gastrointestinal) tem sido relatado após tratamento com paroxetina. Portanto, o fármaco deve ser usado com cautela em pacientes predispostos a condições hemorrágicas ou sob tratamento concomitante com agentes que aumentem o risco de sangramento.

## REFERÊNCIAS

1. Claghorn JL, Kiev A, Rickels K, Smith WT, Dunbar GC. Paroxetine versus placebo: a double-blind comparison in depressed patients. *J Clin Psychiatry*. 1992;53(12):434–8. PMID [1487471]
2. Zohar J, Judge R. Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. OCD Paroxetine Study Investigators. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1996;169(4):468–74. PMID [8894198]
3. Lecrubier Y, Judge R. Long-term evaluation of paroxetine, clomipramine and placebo in panic disorder. Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. *Acta Psychiatr Scand*. 1997;95(2):153–60. PMID [9065681]
4. Watts BV, Schnurr PP, Mayo L, Young-Xu Y, Weeks WB, Friedman MJ. Meta-analysis of the efficacy of treatments for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(6):e541–550. PMID [23842024]
5. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PMS, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD001396. PMID [23744611]
6. Arafa M, Shamloul R. A randomized study examining the effect of 3 SSRI on premature ejaculation using a validated questionnaire. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(4):527–31. PMID [18472973]
7. Lee Y-C, Chen P-P. A review of SSRIs and SNRIs in neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(17):2813–25. PMID [20642317]
8. Simon JA, Portman DJ, Kaunitz AM, Mekonnen H, Kazempour K, Bhaskar S, et al. Low-dose paroxetine 7.5 mg for menopausal vasomotor symptoms: two randomized controlled trials. *Menopause New York N*. 2013;20(10):1027–35. PMID [24045678]
9. Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, Cohen LS, Holmes LB, Franklin JM, et al. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med*. 2014;370(25):2397–407. PMID [24941178]
10. Grigoriadis S, Vonderporten EH, Mamisashvili L, Tomlinson G, Dennis C-L, Koren

G, et al. Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:f6932. PMID [24429387]



# PERICIAZINA

## **NEULEPTIL (LAB. SANOFI AVENTIS)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 10 mg;
- ▶ frascos com 20 mL de solução oral a 4% (1 gota = 1 mg).

## NEULEPTIL GOTAS PEDIÁTRICAS (LAB. SANOFI AVENTIS)

► Frascos com 20 mL de solução oral a 1% (1 gota = 0,25 mg).



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A periciazina é um derivado piperidínico do grupo das fenotiazinas. É bem absorvida por VO, atingindo o pico plasmático dentro de 1 a 4 horas após sua administração. Sua disponibilidade sistêmica é baixa, em razão de sofrer intenso metabolismo de primeira passagem pelas enzimas do citocromo P450.

As doses médias utilizadas no tratamento de sintomas psicóticos variam de 15 a 30 mg/dia. Pode ser dividida em 2 tomadas, sendo a maior dose administrada à noite, devido ao seu forte poder sedativo. Quando os sintomas psicóticos são graves, podem ser administradas doses acima de 75 mg, recomendando-se não ultrapassar os 300 mg/dia. As formas líquidas podem ser diluídas em água, suco ou leite.<sup>1</sup>



### FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A periciazina bloqueia os receptores dopaminérgicos como primeiro mecanismo de ação. Atua também como antagonista dos receptores  $\alpha 1$ -adrenérgicos, colinérgicos, histaminérgicos e serotoninérgicos. Postula-se que sua ação terapêutica deva-se principalmente ao bloqueio dos receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>.<sup>2</sup>



### REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* aumento do apetite, boca seca, constipação, hipotensão postural, sedação, taquicardia, tontura, tremores finos.

*Menos comuns:* abstinência, acatisia, agitação, agranulocitose, alteração da condução cardíaca, alteração no ECG, alteração da função hepática, alteração da percepção visual (relatada mesmo em pacientes não previamente psicóticos), amenorreia, anemia aplásica, anemia hemolítica, anorgasmia, ataxia, convulsão, coriza, crises oculogíricas, *delirium*, depressão, dermatite esfoliativa, descoloração da pele, depósitos granulares na córnea, desregulação da temperatura, diminuição da libido, discinesia tardia, distonia, ER, eosinofilia, excitação, febre, fotossensibilidade cutânea, galactorreia, ganho de peso, ginecomastia, glaucoma (precipitação do), hiperglicemia, hiperprolactinemia, hiporreflexia, icterícia, íleo paralítico, impotência, inquietude, insônia, insuficiência cardíaca, leucocitose, leucopenia, parkinsonismo, pesadelos, petéquias, priapismo, *rash* cutâneo, redução do limiar convulsivo, rigidez muscular, salivação, ECEs, SNM, sono agitado, torcicolo, trombocitopenia, urticária, visão borrada.<sup>1,2</sup>



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ esquizofrenia (episódio agudo e manutenção);<sup>1,2</sup>
- ▶ transtorno esquizoafetivo;<sup>3,4</sup>
- ▶ quadros de ansiedade grave ou agitação psicomotora;
- ▶ transtorno delirante.<sup>2</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade ao fármaco;
- ▶ antecedentes de discrasias sanguíneas;

- ▶ estados comatosos ou depressão acentuada do SNC;
- ▶ transtornos convulsivos sem controle de crises;
- ▶ DCV grave.



## INTOXICAÇÃO

Podem ocorrer sintomas de depressão do SNC: sonolência, hipotensão, perda do equilíbrio postural, ECEs, íleo paralítico, hipotensão, confusão, desorientação, convulsões, febre e coma.<sup>1,2</sup> Caso o paciente seja avaliado precocemente, pode ser tentada a lavagem gástrica, e carvão ativado deve ser administrado.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Preferencialmente, o uso de qualquer medicamento durante o primeiro trimestre da gravidez deve ser evitado, mas é necessário considerar os riscos do fármaco para o feto *versus* o perigo de uma mãe ativamente psicótica. Quando houver necessidade de usar APs, preferir o haloperidol.<sup>2</sup>



## **LACTAÇÃO**

Como os APs são secretados no leite materno, e os efeitos deles sobre o desenvolvimento da criança são desconhecidos, é aconselhável que as mães não amamentem.

## **CRIANÇAS**

Os APs são usados para sintomas-alvo, tais como agitação psicomotora, agressividade, tiques, movimentos estereotipados, delírios e alucinações. Como as crianças podem ter dificuldades de verbalizar, estar mais atento aos efeitos colaterais e adversos. Seu uso em cp não está aprovado para crianças.<sup>5</sup>

## IDOSOS

Os APs devem ser iniciados com doses baixas, de 5 a 10 mg/dia, e aumentados lentamente, se necessário. Sempre usar doses menores (1/2 a 1/3 daquelas habituais para adultos jovens), em função do metabolismo hepático mais lento e da maior sensibilidade aos efeitos anticolinérgicos e antidopaminérgicos. A escolha do AP mais apropriado deve ser feita pelo perfil de efeitos colaterais. A periciazina deve ser administrada com cautela, devido aos seus efeitos hipotensores e cardiotoxicos.<sup>1,2</sup>



## LABORATÓRIO

Interfere nos exames imunológicos para gravidez (falso-positivo ou negativo), bilirrubina urinária (falso-positivo) e secreção do ACTH (reduzido). Aumenta o intervalo QT e deprime o ST, podendo ocorrer alterações na condução AV. A concentração sérica terapêutica não está estabelecida.



## PRECAUÇÕES

1. Realizar hemograma durante o uso do medicamento, pois a periciazina aumenta o risco de agranulocitose e leucopenia.
2. Em pacientes com epilepsia, há risco de agravamento das crises convulsivas.
3. Pacientes com câncer de mama devem evitar o uso de fenotiazínicos, uma vez que 1/3 desses tumores é prolactino-dependente; o uso desses medicamentos pode promover aumento nos níveis de prolactina e agravamento do tumor.
4. Estar atento quanto ao risco de hipotensão postural, principalmente em idosos.
5. Evitar o uso concomitante de depressores do SNC, como o álcool.
6. Pacientes que dirigem ou operam máquinas devem ser orientados quanto aos efeitos sedativos e à diminuição de reflexos. Administrar o medicamento

preferencialmente à noite.

7. Realizar ECG quando forem utilizadas doses elevadas ou na presença de alterações cardíacas.
8. Ao realizar ECT, é aconselhável retirar previamente o fármaco. Entretanto, em pacientes muito agitados, ele pode ser mantido.
9. Cuidar com a exposição ao sol, devido ao risco de fotossensibilidade.
10. Ingerir o medicamento após as refeições, para evitar picos séricos elevados (hipotensão).

## REFERÊNCIAS

1. Marder SR, Van Kammen DP. Dopamine receptor antagonists (Typical Antipsychotics) In: Sadock BJ, Sadock VA, Sussman N. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. v. 2.
2. Baldessarini RJ, Tarazi FI. Pharmacotherapy of psychosis and mania. In: Brunton LB, editor. Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
3. Hales RE, Yudofsky SC, Gabbard GO. The American Psychiatric Publishing textbook of psychiatry. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Press; 2008.
4. Licht RW. Drug treatment of mania: a critical review. Acta Psychiatr Scand. 1998;97(6):387-97. PMID [9669508]
5. Virani AS, Bezchlibnyk-Butler RZ, Jeffries JS. Clinical handbook of psychotropic drugs. 18th ed. Toronto: Hogrefe Publishing; 2009.

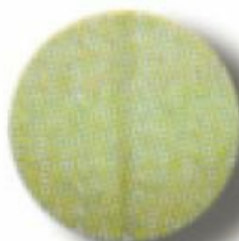


# PIMOZIDA



**ORAP**

1 mg



**ORAP**

4 mg

## ORAP (LAB. JANSSEN-CILAG)

► Caixas com 20 comprimidos de 1 ou 4 mg.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A pimozida é um AP desenvolvido na década de 1960 que continua sendo usado no tratamento de transtornos psicóticos.<sup>1,2</sup> Pertence à classe das difenilbutilpiperidinas e apresenta uma estrutura similar à das butirofenonas (classe do haloperidol). Seu início de ação é lento, com baixos níveis de eliminação. Sua meia-vida é longa (de 50 a 200 horas) – maior que a do haloperidol –, o que possibilita administração diária em dose única ou até mesmo em dias alternados. Sua efetividade foi observada em ingestão de 4 vezes por semana e no tratamento de manutenção com uma única tomada semanal.<sup>1-3</sup> É um fármaco muito lipossolúvel; por essa razão, distribui-se amplamente nos tecidos. A liberação lenta dos depósitos teciduais retarda sua eliminação, que é feita pela metabolização hepática e pela excreção renal de seus metabólitos. Apresenta 99% de ligação a proteínas plasmáticas e atinge o pico plasmático entre 6 e 8 horas após ingestão. Tem efeito de primeira passagem significativo. Estão principalmente envolvidos no metabolismo da pimozida os citocromos CYP3A e CYP3A2. A pimozida pode, ainda, inibir o metabolismo de medicamentos que sejam substratos do CYP2D6.<sup>3-5</sup> Atualmente, recomenda-se que a genotipagem do CYP2D6 pode ser útil para adultos recebendo mais de 4 mg/dia ou crianças usando mais que 0,05 mg/kg/dia, pois metabolizadores lentos costumam demorar até 2 semanas para atingir o estado de equilíbrio.<sup>5</sup>

Em recente revisão da Cochrane, evidenciou-se que a pimozida é tão eficaz quanto outros APs no tratamento da esquizofrenia.<sup>1</sup> Contudo, a despeito de informações anteriores, segue não havendo dados para afirmar sua eficácia no tratamento do transtorno delirante.<sup>1,2</sup> Ademais, a alegação de que a pimozida seja útil para o tratamento de sintomas negativos não se mantém, devido à ausência de comprovações.<sup>1</sup> Há, ainda, evidências consistentes de eficácia no tratamento do transtorno de Tourette e de tiques.<sup>6,7</sup>

A dose inicialmente recomendada a pacientes com esquizofrenia crônica é de 2 a 4 mg, pela manhã, 1 vez ao dia, com aumentos semanais de 2 a 4 mg, até que se obtenha um

efeito terapêutico satisfatório ou que apareçam reações adversas evidentes. A dose média de manutenção situa-se em torno de 6 mg diários, variando entre 2 e 12 mg por dia. A dose máxima permitida é de 20 mg.<sup>1,2,5</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A pimozida bloqueia principalmente os receptores dopaminérgicos pós-sinápticos e parece bloquear também os autorreceptores pré-sinápticos, o que explicaria seu possível efeito sobre os sintomas negativos. É um antagonista de  $D_2$ ,  $D_3$  e  $D_4$ . Diferencia-se do haloperidol por ter uma ação bloqueadora dopaminérgica mais específica (antagonista dos receptores  $D_2$  com alta afinidade pelos receptores  $5-HT_7$ ). Apresenta ação noradrenérgica apenas em doses elevadas.<sup>1,2</sup> Bloqueia também, em grau menor, os receptores colinérgicos, histaminérgicos e  $5-HT_2$ . Produz pouco ou nenhum bloqueio  $\alpha$ -adrenérgico, causando pouca sedação e hipotensão. Interage, ainda, com receptores opioides, atuando de forma mista (agonista/antagonista).



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* parkinsonismo, ECEs, rigidez muscular, tremores finos.

*Menos comuns:* acatisia, agitação, alteração da condução cardíaca, alteração no ECG (prolongamento de intervalo QT), alteração da função hepática, amenorreia, anorgasmia, arritmias, aumento do apetite, boca seca, bradicardia, cárie, constipação, convulsão, crises oculogíricas, déficit de atenção, diminuição da libido, diminuição do limiar convulsivo, discinesia tardia, distonia, ER, febre, fraqueza, galactorreia, ginecomastia, hipercinesia, hiporreflexia, hipotensão postural, icterícia, impotência, insônia, irregularidades menstruais, náusea, priapismo, *rash* cutâneo, sedação, SNM, sudorese, tontura, torcicolo, visão borrada, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ esquizofrenia (fase aguda e manutenção);<sup>1,2</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ transtornos de tique;<sup>7</sup>
- ▶ transtorno de Tourette;<sup>6,7</sup>
- ▶ transtornos delirantes;<sup>1,2</sup>
- ▶ delírios secundários a parasitose;<sup>8</sup>
- ▶ síndromes dolorosas (dor pós-herpética e neuralgia do trigêmeo).<sup>9</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES



## **ABSOLUTAS**

- ▶ Hipersensibilidade ao fármaco ou a qualquer outro componente da fórmula;
- ▶ síndrome congênita do intervalo QT longo;
- ▶ quadros de depressão do SNC e estados comatosos;
- ▶ história de arritmias cardíacas;
- ▶ hipocalemia e hipomagnesemia;
- ▶ uso concomitante de substâncias inibidoras do CYP3A4 (p. ex. nefazodona, macrolídeos, inibidores da protease do HIV) e do CYP2D6 (p. ex. quinidina), por risco de aumento dos níveis séricos e aumento do intervalo QT.

## RELATIVAS

- ▶ Uso concomitante de ISRSs (risco de aumento dos níveis séricos e aumento do intervalo QT);
- ▶ insuficiência hepática grave;
- ▶ DP;
- ▶ insuficiência cardíaca ou taquicardia preexistentes.



## INTOXICAÇÃO

Se ocorrer intoxicação, o tratamento deve ser sintomático, uma vez que não há antídoto. Em doses elevadas, podem ocorrer agravamento de ECEs, hipersalivação, sudorese, rigidez, distonias e arritmias cardíacas.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

A pimozida parece não ser teratogênica, mas deve-se considerar a relação risco-benefício. Não há dados suficientes para concluir que ela é um medicamento seguro na gestação. Nessa situação, é preferível usar os APs mais estudados e potentes, como o haloperidol. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Não se sabe a quantidade excretada no leite materno; em princípio, recomenda-se não amamentar.

## **CRIANÇAS**

Existem estudos com pacientes a partir dos 2 anos de idade, mas recomenda-se administrar com cautela. A meia-vida é de 24 a 192 horas. Usam-se doses menores ( $\pm 2$  mg) em crianças com transtorno de Tourette. A dose diária não deve exceder 0,3 mg/kg de peso, devido ao potencial de cardiotoxicidade.

## IDOSOS

Administrar com cautela principalmente em portadores de cardiopatia, devido ao risco de alterações na condução cardíaca.<sup>8,10</sup> A dose inicial recomendada é de 1 mg/dia.



## PRECAUÇÕES

1. Realizar ECG prévio em pacientes com cardiopatia ou risco de arritmia.
2. Evitar o uso em pacientes com quaisquer doenças cardíacas, bem como o aumento das doses muito rapidamente.
3. Evitar o uso associado de álcool e outros depressores do SNC. Na troca de um neuroléptico mais sedativo pela pimozida, pode ocorrer agitação.
4. Evitar o uso em pacientes com doenças hepáticas.
5. Nas mulheres em idade fértil, avaliar a possibilidade de gravidez antes de prescrever o medicamento.
6. Evitar a prescrição simultânea de outros fármacos que aumentem o intervalo QT (p. ex., APs, antiarrítmicos).
7. Evitar uso em pacientes com DP, devido a uma maior sensibilidade a efeitos adversos.
8. Fazer monitoramento cardíaco com doses superiores a 12 mg/dia. Descontinuar o tratamento se o intervalo QT ou o QTc excederem 500 msec.

## REFERÊNCIAS

1. Mothi M, Sampson S. Pimozide for schizophrenia or related psychoses. Cochrane Database Syst Rev. 2013;5(11):CD001949. PMID [24194433]
2. Rathbone J, McMonagle T. Pimozide for schizophrenia or related psychoses. Cochrane Database Syst Rev. 2007;18(3):CD001949. PMID [17636692]
3. Opler LA, Feinberg SS. The role of pimozide in clinical psychiatry: a review. J Clin Psychiatry. 1991;52(5):221-33. PMID [2033030]
4. Desta Z, Kerbusch T, Soukhova N, Richard E, Ko JW, Flockhart DA. Identification and characterization of human cytochrome P450 isoforms interacting with pimozide. J

Pharmacol Exp Ther. 1998;285(2):428-37. PMID [9580580]

5. Rogers HL, Bhattaram A, Zineh I, Gobburu J, Mathis M, Laughren TP, et al. CYP2D6 genotype information to guide pimozide treatment in adult and pediatric patients: basis for the U.S. Food and Drug Administration's new dosing recommendations. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(9):1187-90. PMID [23059146]

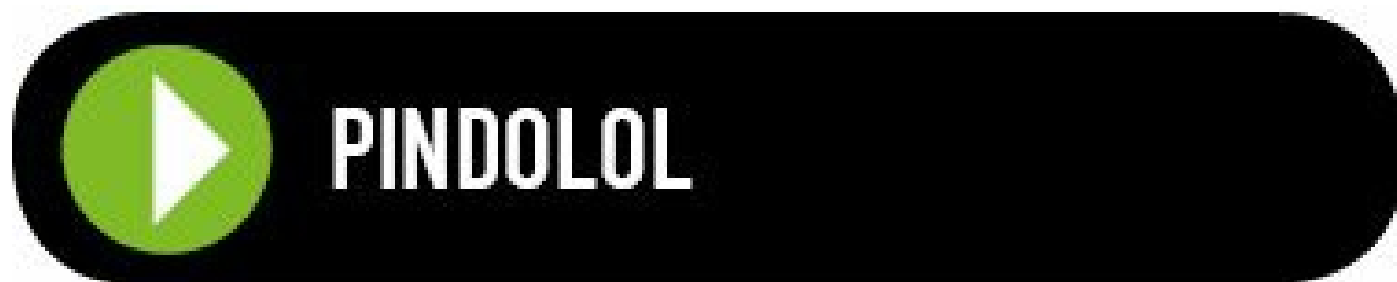
6. Pringsheim T, Marras C. Pimozide for tics in Tourette's syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;15(2):CD006996. PMID [19370666]

7. Roessner V, Schoenefeld K, Buse J, Bender S, Ehrlich S, Münchau A. Pharmacological treatment of tic disorders and Tourette Syndrome. *Neuropharmacology*. 2013;68:143-9. PMID [22728760]

8. Wenning MT, Davy LE, Catalano G, Catalano MC. Atypical antipsychotics in the treatment of delusional parasitosis *Ann Clin Psychiatry*. 2003;15(3-4):233-9. PMID [14971869]

9. Zhang J, Yang M, Zhou M, He L, Chen N, Zakrzewska JM. Non-antiepileptic drugs for trigeminal neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD004029. PMID [24297506]

10. Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry*. 2001;158(11):1774-82. PMID [11691681]



**VISKALDIX (LAB. NOVARTIS)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 5 mg de pindolol + 10 mg de clopamida.



## **VISKEN (LAB. NOVARTIS)**

► Caixas com 20 comprimidos de 5 ou 10 mg.



### **FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR**

O pindolol é um  $\beta$ -bloqueador que é rápida e quase completamente absorvido por VO (mais de 95%). Apresenta alta biodisponibilidade (87%), e seu pico sérico é atingido em 1 hora após a administração oral, não sendo afetado pela ingestão concomitante de alimentos. Liga-se a proteínas plasmáticas em 40%. A meia-vida de eliminação é de 3 a 4 horas, sendo que 30 a 40% são excretados inalterados na urina, e 60 a 70% por via renal e hepática, como metabólitos inativos.

O pindolol tem sido utilizado no tratamento da depressão, em alguns casos, como potencializador de resposta ao tratamento, quando associado ao esquema medicamentoso ou de ECT. Apesar da heterogeneidade entre os estudos que avaliaram a eficácia f no tratamento da depressão, sugere-se que alguns pacientes poderiam se beneficiar mais da combinação de fármacos, como demonstrou um estudo recente, em que apenas metabolizadores lentos se beneficiaram do acréscimo do pindolol à venlafaxina.<sup>1</sup> Seu efeito clínico na potencialização é mais evidente após 4 semanas de uso, e, conforme comprovado por uma metanálise, ele demonstrou boa tolerabilidade.<sup>2</sup> Um ensaio com 20 pacientes sugeriu que a adição do pindolol à ECT aumentou o efeito em alguns pacientes deprimidos a partir da sexta sessão.<sup>3</sup>

O acréscimo do pindolol à paroxetina em 14 pacientes com ansiedade social generalizada não foi mais eficaz que o acréscimo de placebo. Embora tenha sido mais eficaz que o acréscimo de placebo em um estudo com um pequeno número de pacientes com TOC refratário, esses resultados não têm sido replicados.<sup>4</sup>

Os  $\beta$ -bloqueadores são os medicamentos com melhor nível de evidência para o controle da agitação e/ou agressividade em pacientes com traumatismo craniencefálico.<sup>5</sup> O pindolol tem a vantagem de não causar sedação e de não perder o efeito com o passar do tempo. Também parece agir no controle dos episódios de agressividade em pacientes com esquizofrenia.<sup>6</sup>

A associação de pindolol em dose única de 7,5 mg à paroxetina no tratamento da EP em

homens que não haviam respondido ao tratamento com paroxetina isolada foi eficaz, embora também tenha aumentado os efeitos colaterais.<sup>7</sup>

A associação do pindolol a baixas doses de amitriptilina (10 mg) mostrou-se superior ao placebo e à mesma dose de amitriptilina em uso isolado no controle da dor facial tipo CTT.<sup>8</sup>

A dose a ser administrada é de 2,5 mg, 3 vezes ao dia. Caso não haja resposta, em pacientes de peso corporal elevado, quando não houver diminuição da PA ou do pulso, as doses podem ser aumentadas. Em idosos e indivíduos com PA e pulso baixos, recomendam-se doses menores, ou seja, 2,5 mg 2 vezes ao dia. Na retirada abrupta do medicamento, reações adversas são raras e em menor intensidade do que as que ocorrem com o metoprolol. É recomendado, por prudência, que a retirada do fármaco seja gradativa, reduzindo para 2 tomadas diárias, de 2,5 mg, por 1 ou 2 semanas, para dose única diária de 2,5 mg, pelo mesmo período, para então suspender o uso.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O pindolol é um antagonista não seletivo de receptores noradrenérgicos, com atividade simpaticomimética intrínseca e pouca ou nenhuma ação de estabilizador de membrana. Além disso, atua como antagonista seletivo dos receptores 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>1B</sub>. Estudos eletrofisiológicos e experimentos de microdiálise sugeriram que o pindolol acelera o efeito dos ISRSs devido ao bloqueio do mecanismo de *feedback* negativo nos receptores somatodendríticos 5-HT<sub>1A</sub>. Resultados de estudos com animais indicam que a adição de pindolol bloqueia o decréscimo da atividade serotoninérgica neuronal causada pelos ISRSs, podendo intensificar a ação desses medicamentos.<sup>9</sup>

A interação farmacocinética que envolve o CYP450 é considerada um mecanismo adicional na justificativa da redução do período de latência, resultante da associação de ISRSs e pindolol; enquanto ocorrer a inibição do CYP450 por ISRSs, o pindolol permanecerá por mais tempo na forma original, ampliando sua atuação nos autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub>. Então, o antagonismo destes com a administração concomitante de ISRSs promove aumento imediato e sustentado na concentração extracelular de 5-HT no córtex e no hipocampo de ratos.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* câibras musculares, cefaleias, fadiga, hipotensão, náusea e tontura.

*Menos comuns:* alucinações, depressão, perturbação do sono, reações cutâneas e tremor.



## INDICAÇÕES

## INDICAÇÕES EM PSIQUIATRIA

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ aceleração e potencialização dos efeitos dos antidepressivos no tratamento da depressão;<sup>2</sup>
- ▶ aceleração e potencialização dos efeitos da ECT;<sup>3</sup>
- ▶ potencialização dos antidepressivos no tratamento do TAS;
- ▶ potencialização dos ISRSs em pacientes com TOC refratário;<sup>4</sup>
- ▶ comportamentos impulsivos e agressivos em indivíduos com patologias cerebrais;<sup>5</sup>
- ▶ agressividade em pacientes com esquizofrenia;<sup>6</sup>
- ▶ potencialização da paroxetina em pacientes com EP;<sup>7</sup>
- ▶ potencialização da amitriptilina na dor hemifacial de origem tensional.<sup>8</sup>

Obs.: O pindolol é utilizado em cardiologia no tratamento de hipertensão arterial, *angina pectoris* (prevenção de crises), taquicardia sinusal e atrial, taquicardia paroxística e taquicardia em pacientes com *flutter* atrial ou fibrilação, extrassístoles supraventriculares e síndrome cardíaca hipercinética.



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Asma brônquica;
- ▶ insuficiência cardíaca refratária a digitálicos;
- ▶ *cor pulmonale*;
- ▶ bradicardia acentuada;
- ▶ bloqueio AV de 2º ou 3º graus.



## INTOXICAÇÃO

Normalmente, a dose excessiva de pindolol não requer tratamento especial.

## MANEJO

- ▶ Monitoramento contínuo.
- ▶ Administrar 0,5 a 1 mg (ou mais) de sulfato de atropina via IV; alternativamente, cloridrato de isoprenalina por injeção IV lenta, iniciando com 5 mg/min até obter o efeito desejado.
- ▶ Em casos refratários: cloridrato de glucagon, de 8 a 10 mg por administração parenteral; a injeção pode ser repetida e, se necessário, seguida por uma infusão IV de 1 a 3 mg/hora.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

Eficaz e bem tolerado na hipertensão durante a gestação; entretanto, ainda que raramente, ocorreram bradicardia ou hipoglicemia em recém-nascidos de mães que utilizaram o medicamento. Atravessa a barreira placentária e passa em pequenas quantidades para o leite materno. Categoria B da FDA.

## **CRIANÇAS**

Foi testado em um estudo para o tratamento do TDAH e apresentou menor eficácia que o metilfenidato e mais efeitos colaterais, como parestesias, pesadelos e alucinações. As doses utilizadas são de 40 mg/dia.<sup>10</sup>

## IDOSOS

Em idosos, recomenda-se o uso de doses menores de pindolol.



## PRECAUÇÕES

1. Pacientes com insuficiência cardíaca devem ser adequadamente digitalizados antes do tratamento com pindolol.
2. Monitorar cuidadosamente a função cardiovascular durante anestesia geral em pacientes tratados com  $\beta$ -bloqueadores.
3. Apesar de ser pouco provável que o pindolol apresente hiperexcitabilidade de rebote dos  $\beta$ -bloqueadores após cessação abrupta do tratamento crônico, devido à sua atividade simpaticomimética intrínseca, aconselha-se redução progressiva da dose.
4. Não interromper o uso de  $\beta$ -bloqueadores em portadores de FEO que forem utilizar pindolol.
5. É necessário cautela ao administrar pindolol a pacientes que recebem tratamento antidiabético, pois podem ocorrer hipoglicemia durante jejum prolongado e mascaramento de alguns de seus sintomas (taquicardia, tremor). Os pacientes podem ser treinados a reconhecer a sudorese como principal sintoma de hipoglicemia durante tratamento com  $\beta$ -bloqueador.
6. Os pacientes devem ter cuidado na condução de veículos ou na operação de máquinas, pois podem surgir tontura ou fadiga durante o início do tratamento.
7. Em casos de comprometimento grave da função renal ou hepática, a redução da dose pode ser necessária.
8. Estar atento à possibilidade de desenvolvimento de quadro de hipomania na combinação de pindolol e um ISRS.

## REFERÊNCIAS

1. Martiny K, Lunde M, Bech P, Plenge P. A short-term double-blind randomized controlled pilot trial with active or placebo pindolol in patients treated with venlafaxine for major depression. Nord J Psychiatry. 2012 ;66(3):147-54. PMID



[22458638]

2. Portella MJ, de Diego-Adeliño J, Ballesteros J, Puigdemont D, Oller S, Santos B, et al. Can we really accelerate and enhance the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant effect? A randomized clinical trial and a meta-analysis of pindolol in nonresistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(7):962-9. PMID [21034693]
3. Shiah IS, Yatham LN, Srisurapanont M, Lam RW, Tam EM, Zis AP. Does the addition of pindolol accelerate the response to electroconvulsive therapy in patients with major depression? A double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(3):373-8. PMID [10831027]
4. Dannon PN, Sasson Y, Hirschmann S, Iancu I, Grunhaus LJ, Zohar J. Pindolol augmentation in treatment-resistant obsessive compulsive disorder: a double-blind placebo controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2000;10(3):165-9. PMID [10793318]
5. Fleminger S, Greenwood RJ, Oliver DL. Pharmacological management for agitation and aggression in people with acquired brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;18(4):CD003299. PMID [17054165]
6. Caspi N, Modai I, Barak P, Waisbourd A, Zbarsky H, Hirschmann S, et al. Pindolol augmentation in aggressive schizophrenic patients: a double-blind crossover randomized study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2001;16(2):111-5. PMID [11236069]
7. Safarinejad MR. Once-daily high-dose pindolol for paroxetine-refractory premature ejaculation: a double-blind, placebo-controlled and randomized study. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(1):39-44. PMID [18204339]
8. Agius AM, Jones NS, Muscat R. A randomized controlled trial comparing the efficacy of low-dose amitriptyline, amitriptyline with pindolol and surrogate placebo in the treatment of chronic tension-type facial pain. *Rhinology*. 2013;51(2):143-53. PMID [23671895]
9. Romero L, Bel N, Artigas F, de Montigny C, Blier P. Effect of pindolol on the function of pre- and postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptors: in vivo microdialysis and electrophysiological studies in the rat brain. *Neuropsychopharmacology*. 1996;15(4):349-60. PMID [8887989]
10. Buitelaar JK, van der Gaag RJ, Swaab-Barneveld H, Kuiper M. Pindolol and methylphenidate in children with attention-deficit hyperactivity disorder. Clinical efficacy and side-effects. *J Child Psychol Psychiatry*. 1996;37(5):587-95. PMID [8807439]



# PIPOTIAZINA

## PIPORTIL L4 (LAB. SANOFI-AVENTIS)

- Embalagens com 1 ampola de 4 mL ou 3 ampolas de 1 mL. Cada mL contém 25 mg de éster palmítico de pipotiazina.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

É um AP do grupo das fenotiazinas piperidínicas. Como os demais fármacos do grupo, é bem absorvida por VO, com alta taxa de ligação proteica (90%). É metabolizada no fígado e excretada pelo rim. A pipotiazina de depósito, como os demais APs na forma *depot*, é bastante útil em pacientes que não aderem à medicação VO.<sup>1</sup>

A pipotiazina tem sido utilizada no tratamento dos sintomas psicóticos de diversos transtornos, como esquizofrenia, psicoses breves, mania aguda, transtorno esquizoafetivo, transtorno delirante, depressão grave, agitação em pacientes com retardo mental e até mesmo em psicoses na infância, entre outros. Os ECRs para pipotiazina são antigos, a maioria anterior aos anos de 1980. Uma revisão da Cochrane<sup>2</sup> concluiu que as metodologias desses estudos ainda não utilizavam critérios mais modernos, como randomização aleatória dos grupos. Contudo, até onde se sabe, tanto a apresentação oral como a *depot* são tão eficazes quanto os demais APTs na esquizofrenia.

A dose oral média varia entre 10 e 20 mg/dia (equivalendo a 5 a 10 mg de haloperidol).<sup>3</sup> A dose na forma *depot* inicial é de 100 mg, administrada por via IM. As doses são ajustadas de acordo com a resposta individual, podendo ser aumentadas ou diminuídas. A dose de manutenção varia entre 25 e 200 mg/mês.<sup>4</sup> Idosos, pacientes com epilepsia, encefalopatia ou alcoolismo devem iniciar com 25 mg e ter a dose aumentada

se necessário. O intervalo médio entre as injeções é de 30 dias, mas alguns pacientes podem se beneficiar de aplicações a cada 3 semanas. O uso dessa forma é exclusivamente IM (de preferência nas nádegas, injeção profunda).



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

É um AP de baixa a média potência, antagonista da dopamina, atuando na via mesolímbica, principalmente em receptores do tipo D<sub>2</sub>. Produz bloqueio dopaminérgico junto aos gânglios de base da via nigroestriatal, causando ECEs. Age no trato tuberoinfundibular do hipotálamo, podendo elevar os níveis de prolactina. Sua ação (mais rara) como antagonista dos receptores muscarínico-colinérgicos desencadeia sintomas como constipação e boca seca.<sup>5</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* aumento do apetite, boca seca, constipação, hipotensão postural, sedação, ECEs, taquicardia, tontura.<sup>6</sup>

*Menos comuns:* abstinência, acatisia, agitação, agranulocitose, alteração da condução cardíaca, alteração no ECG, alteração da função hepática, alteração da motilidade esofágica, amenorreia, anemia aplásica, anemia hemolítica, anorgasmia, ataxia, convulsão, coriza, crises oculogíricas, *delirium*, depressão, dermatite esfoliativa, descoloração da pele, depósitos granulares na córnea, desregulação da temperatura, diminuição da libido, discinesia tardia, distonia, ER, eosinofilia, excitação, febre, fotossensibilidade cutânea, galactorreia, ganho de peso, ginecomastia, glaucoma (precipitação do), hiperglicemia, hiporreflexia, icterícia, íleo paralítico, impotência, inquietude, insônia, insuficiência cardíaca, leucocitose, leucopenia, parkinsonismo, petéquias, priapismo, *rash* cutâneo, redução do limiar convulsivo, retinopatia pigmentar (dose-dependente), rigidez muscular, salivação, SNM, torcicolo, tremores

finos, trombocitopenia, urticária, visão borrada.<sup>6</sup>



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ esquizofrenia (crises agudas);<sup>7</sup>
- ▶ esquizofrenia (manutenção);<sup>4</sup>
- ▶ em psicóticos com pouca adesão ao tratamento (*depot*);

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ transtornos de tique;
- ▶ transtornos da personalidade (impulsividade ou agitação);
- ▶ agitação ou quadros psicóticos em síndromes demenciais;
- ▶ transtorno esquizoafetivo;
- ▶ *delirium*;
- ▶ transtorno delirante paranoide.<sup>6</sup>

Uso não psiquiátrico

- ▶ Coreia de Huntington.<sup>6</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ DPOC (diminui as secreções pulmonares);
- ▶ síndrome de Sjögren (xerofthalmia, xerostomia e artrite);
- ▶ epilepsias (diminui o limiar convulsivo);
- ▶ câncer de mama (aumenta os níveis de prolactina);
- ▶ risco de retenção urinária (bexiga neurogênica e hipertrofia prostática);
- ▶ uso de lentes de contato (diminui o lacrimejamento);
- ▶ gravidez e amamentação;

- ▶ hipersensibilidade ao palmitato de pipotiazina ou a algum dos componentes do produto;
- ▶ associação com levodopa ou DP (agravamento);
- ▶ antecedentes de agranulocitose;
- ▶ antecedentes de porfíria;
- ▶ GAF.



Excitação do SNC com agitação, *delirium* e ECEs graves, como tremores, rigidez muscular e catatonia. Podem ocorrer arritmias cardíacas e bloqueio AV, mais comuns com neurolépticos de baixa potência.

## MANEJO

O tratamento é basicamente de suporte e sintomático. Sugere-se lavagem gástrica, no período inicial, e não induzir vômitos, devido ao risco de aspiração. Manter vias aéreas permeáveis e, em caso de ECEs graves, usar antiparkinsonianos (com precaução).



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Estudos experimentais com animais não têm demonstrado evidências de potencial teratogênico. A teratogenia da pipotiazina, contudo, ainda não foi avaliada em seres humanos por meio de estudos controlados. Existem 2 relatos de caso de crianças nascidas sem anormalidades de gestantes expostas à pipotiazina.<sup>8</sup> Nessa situação, usar medicamentos mais estudados, como o haloperidol.<sup>9</sup>

## **LACTAÇÃO**

Como não há dados conclusivos, recomenda-se que as mães sob uso de pipotiazina não amamentem.<sup>10</sup>



## **CRIANÇAS**

A dose média inicial da apresentação *depot*, para crianças de 2 a 6 anos, é de 12,5 mg (0,5 mL) por via IM. De 6 a 12 anos: dose média inicial de 25 mg (1 mL) por via IM. Acima de 12 anos: dose média inicial entre 75 e 100 mg (entre 3 e 4 mL) por via IM.

## IDOSOS

Idosos têm o metabolismo hepático mais lento e são mais sensíveis ao antagonismo da dopamina e aos efeitos anticolinérgicos. Começar com doses mínimas e esperar mais tempo que o habitual para aumentá-las.



## LABORATÓRIO

Interfere nos exames imunológicos para gravidez (falso-positivo ou negativo), bilirrubina urinária (falso-positivo) e secreção de ACTH (reduzido).



## PRECAUÇÕES

1. Aumenta o intervalo QT e deprime o ST, podendo ocorrer alterações na condução AV. Atentar para o risco de *torsades de pointes*. Realizar ECG.
2. Realizar hemograma, pois a pipotiazina aumenta o risco de agranulocitose e leucopenia.
3. Em pacientes com epilepsia, há risco de agravamento das crises convulsivas.
4. Pacientes com câncer de mama devem evitar o uso de fenotiazínicos, uma vez que 1/3 desses tumores é prolactino-dependente; o uso dessas substâncias pode aumentar os níveis de prolactina.
5. Ter cuidado em relação ao risco de hipotensão postural, principalmente em idosos.
6. Evitar o uso concomitante de depressores do SNC, como o álcool.
7. Pacientes que dirigem ou operam máquinas devem ser orientados quanto aos efeitos sedativos e à diminuição de reflexos.
8. Ao realizar ECT, é aconselhável retirar previamente o fármaco. Entretanto, em pacientes muito agitados, ele pode ser mantido.

9. É preciso ter cautela quanto à exposição ao sol, devido ao risco de fotossensibilidade.
10. Lembrar de variar as áreas de aplicação e de não utilizar mais de 3 mL em um mesmo local quando os pacientes estiverem usando a forma *depot* IM.
11. Pode causar SNM. Atentar para o aparecimento de sinais e sintomas como febre, alterações autonômicas e rigidez.
12. Pode haver risco aumentado de AVC em idosos com quadro de demência, como já foi demonstrado com APAs.

## REFERÊNCIAS

1. Spanarello S, La Ferla T. The pharmacokinetics of long-acting antipsychotic medications. *Curr Clin Pharmacol*. 2014;9(3):310-7. PMID [23343447]
2. Dinesh M, David A, Quraishi SN. Depot pipotiazine palmitate and undecylenate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD001720. PMID[15495016]
3. Freedman R. Schizophrenia. *N Engl J Med*. 2003;349(18):1738-49. PMID [14585943]
4. Burch EA Jr, Ayd FJ Jr. Depot pipotiazine 1970-1982: a review. *J Clin Psychiatry*. 1983;44(7):242-7. PMID [6134718]
5. Baldessarini R. Drugs in treatment of psychiatric disorders: psychosis and anxiety. In: Hardman JG, Limbird L, editors. *Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 399-430.
6. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*. 2004;161(2 Suppl):1-56. PMID [15000267]
7. Bechelli LP, Ruffino-Netto A, Hetem G. A double-blind controlled trial of pipotiazine, haloperidol and placebo in recently-hospitalized acute schizophrenic patients. *Braz J Med Biol Res*. 1983;16(4):305-11. PMID [6143579]
8. Brown-Thomsen J. Review of clinical trials with pipotiazine, pipotiazine undecylenate and pipotiazine palmitate. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1973;241:119-38. PMID [4151807]
9. Altshuler LL, Cohen L, Szuba M. Pharmacological management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry*. 1996;153(5):592-606. PMID [8615404]
10. Llewellyn A, Stowe ZN. Psychotropic medications in lactation. *J Clin Psychiatry*.

1998;59(2):41-52. PMID [9559759]



**PRAMIPEXOL**



**SIFROL**

0,125 mg

## **LIVIPARK (LAB. SANDOZ)**

- ▶ Caixas com 30 comprimidos de 0,125, 0,25 ou 1 mg.

**PRAMIPEXOL (LAB. ACHÉ, ARROW, BIOSINTÉTICA, SANDOZ, FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ)**

► Caixas com 30 comprimidos de 0,125, 0,25 ou 1 mg.

## **PRAMIPEZAN (LAB. ARROW)**

- ▶ Caixas com 10, 15, 30, 60 ou 100 comprimidos de 0,125, 0,25 ou 1 mg.



## **SIFROL (LAB. BOEHRINGER INGELHEIM)**

► Caixas com 30 comprimidos de 0,125, 0,25 eou 1 mg.

## **SIFROL ER (LAB. BOEHRINGER INGELHEIM)**

Caixas com 10 ou 30 comprimidos de liberação prolongada de 0,375, 0,75, 1,5, 3 ou 4,5 mg.

## STABIL (LAB. ACHÉ)

► Caixas com 7 ou 30 comprimidos de 0,125, 0,25 ou 1 mg.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O pramipexol é bem absorvido por VO. A biodisponibilidade é superior a 90%, e a concentração plasmática máxima ocorre em 1 a 3 horas após a ingestão. A taxa de absorção é reduzida se o medicamento for ingerido com alimentos. Apresenta baixo índice de ligação às proteínas plasmáticas (< 20%) e de biotransformação.<sup>1</sup> A principal via de excreção do pramipexol não metabolizado é a renal (cerca de 80% da dose). A meia-vida de eliminação varia de 11 a 14 horas.

Existem evidências consistentes de eficácia do pramipexol no tratamento dos sintomas da DP, tanto para sintomas motores<sup>2</sup> quanto para sintomas depressivos associados à doença.<sup>3</sup> Também é eficaz no tratamento da síndrome das pernas inquietas.<sup>4,5</sup> No tratamento da DP, a posologia deve ser aumentada gradualmente a partir de uma dose inicial de 0,375 mg/dia, dividida em 3 doses diárias, que deve ser aumentada a cada 5 a 7 dias. A dose de manutenção costuma ficar entre 1,5 e 4,5 mg/dia. A descontinuação do tratamento deve ser feita de forma gradativa ao longo de 1 semana. A formulação de liberação controlada pode ser utilizada 1 vez ao dia, preferencialmente pela manhã. No tratamento da síndrome das pernas inquietas, a dose inicial recomendada é de 0,125 mg 1 vez ao dia, 2 a 3 horas antes de deitar para dormir. Se necessário, a dose deve ser ajustada gradualmente a cada 4 a 7 dias até 0,5 mg.

Em psiquiatria, o pramipexol vem sendo testado como tratamento adjuvante na depressão tanto uni<sup>6</sup> quanto bipolar.<sup>7</sup> Os resultados apresentados até o momento são favoráveis ao uso do medicamento nesses transtornos, mas devem ser avaliados com cautela, visto que até o momento só foram realizados ensaios clínicos com poucos pacientes e que são necessárias evidências mais consistentes.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O pramipexol é um agonista dopaminérgico que se liga com alta seletividade e especificidade aos receptores  $D_2$  dopaminérgicos. Também tem afinidade pelos receptores  $D_3$  e  $D_4$ .



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* sonolência, hipotensão postural, náusea, alucinações.

*Menos comuns:* amnésia, aumento do apetite, cefaleia, comportamento compulsivo (compulsão alimentar, compulsão por compras, transtorno do jogo, hipersexualidade), confusão, constipação, delírios, edema, vertigem, discinesia, edema periférico, fadiga, fraqueza, hipercinesia, inquietação, insônia, prurido, sonhos bizarros, visão turva.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ DP;<sup>2,3</sup>
- ▶ síndrome das pernas inquietas.<sup>4,5</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ depressão unipolar<sup>6</sup> e depressão bipolar;<sup>7</sup>
- ▶ fibromialgia;<sup>8</sup>

- ▶ zumbido associado a presbiacusia.<sup>9</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTA**

- ▶ Hipersensibilidade ao fármaco.



Podem ocorrer eventos adversos relacionados ao perfil farmacodinâmico dos agonistas dopaminérgicos, como náusea, vômito, hipercinesia, alucinações, agitação e hipotensão.

## MANEJO

Não se conhece nenhum antídoto para a superdosagem de um agonista da dopamina. O tratamento pode requerer medidas de suporte geral, incluindo lavagem gástrica, reposição IV e monitoramento eletrocardiográfico. Não foi demonstrado que a hemodiálise seja útil nesses casos.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

São pouco conhecidos os efeitos do pramipexol na gravidez e na lactação em humanos. Ele inibe a secreção da prolactina, podendo ocorrer, portanto, inibição da lactação. Consequentemente, o fármaco não deve ser utilizado tanto na gravidez como na amamentação. Categoria C da FDA.



## **CRIANÇAS**

A segurança e a eficácia do pramipexol não foram estabelecidas em crianças e em adolescentes até 18 anos.

## **IDOSOS**

Em geral, é bem tolerado em idosos. Entretanto, pacientes com mais de 80 anos podem estar mais sujeitos a um efeito adverso raro, que é o desenvolvimento de insuficiência cardíaca.<sup>10</sup>



## **LABORATÓRIO**

Foi observada diminuição dose-dependente da concentração sérica de prolactina em humanos.



## **PRECAUÇÕES**

1. Medicamentos que inibem a secreção ativa dos túbulos renais de fármacos de pH básico ou substâncias que sejam eliminadas por meio da secreção ativa dos túbulos renais podem interagir com o pramipexol, resultando na redução da depuração de um dos medicamentos ou de ambos.<sup>1</sup> Em pacientes com disfunção renal, sugere-se redução da dose.
2. Foi identificada associação entre o uso de pramipexol e o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, principalmente nos primeiros 3 meses de uso do medicamento. Embora esse achado ainda não esteja confirmado, deve-se ficar atento ao surgimento de sintomas dessa doença, principalmente no início do tratamento.
3. Usar o pramipexol com cautela em pacientes com DCV grave. Recomenda-se monitorar a PA, especialmente no início do tratamento, devido ao risco de hipotensão postural.
4. Os pacientes devem ser advertidos de que alucinações (principalmente visuais) podem ocorrer ao longo do tratamento.
5. Atentar para pacientes com DP tratados com pramipexol, especialmente em altas

doses, em função da possível ocorrência de sinais de jogo patológico, libido aumentada e hipersexualidade, geralmente reversível com a redução da dose ou descontinuação do tratamento.

6. A retirada abrupta do fármaco deve ser evitada, devido ao risco de sintomatologia semelhante à SNM.

## REFERÊNCIAS

1. Kvernmo T, Härtter S, Burger E. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. *Clin Ther.* 2006;28(8):1065-78. PMID [16982285]
2. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi Y, Coelho M, et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26 Suppl 3:S2–41. PMID [22021173]
3. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26 Suppl 3:S42–80. PMID [22021174]
4. Zhang W, Wang Y, Cong SY, Nao JF, Feng J, Bi GR. Efficacy and tolerability of pramipexole for the treatment of primary restless leg syndrome: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:1035–43. PMID [23950645]
5. Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH, Winkelmann JW, Earley CJ, Högl B, et al. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med.* 2013;14(7):675-84. PMID [23859128]
6. Cusin C, Iovieno N, Iosifescu DV, Nierenberg AA, Fava M, Rush AJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole augmentation in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2013;15:74(07):e636–41. PMID [23945458]
7. Dell'Osso B, Ketter TA, Cremaschi L, Spagnolin G, Altamura AC. Assessing the roles of stimulants/stimulant-like drugs and dopamine-agonists in the treatment of bipolar depression. *Curr Psychiatry Rep.* 2013;15(8):378. PMID [23881710]
8. Roskell NS, Beard SM, Zhao Y, Le TK. A meta-analysis of pain response in the

treatment of fibromyalgia. *Pain Pract.* 2011;11(6):516–27. PMID [21199320]

9. Sziklai I, Szilvássy J, Szilvássy Z. Tinnitus control by dopamine agonist pramipexole in presbycusis patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Laryngoscope.* 2011;121(4):888–93. PMID [21433025]

10. Mokhles MM, Trifirò G, Dieleman JP, Haag MD, van Soest EM, Verhamme KMC, et al. The risk of new onset heart failure associated with dopamine agonist use in Parkinson's disease. *Pharmacol Res.* 2012;65(3):358–64. PMID [22123498]



**PREGABALINA**



**LYRICA**

75 mg

## **DORENE (LAB. ACHÉ)**

- ▶ Caixas com 15 ou 30 cápsulas de 75 ou 150 mg.

## **LYRICA (LAB. PFIZER)**

- ▶ Caixas com 10, 14, 20, 28 ou 30 cápsulas de 25, 50, 75, 100, 150, 300, 225 ou 300 mg.

## **PREBICTAL (LAB. ZODIAC)**

► Caixas com 14 ou 28 cápsulas de 75 ou 150 mg.



## **PREGABALINA (LAB. PFEIZER E WYETH)**

► Caixas com 10, 14, 20, 28 ou 56 cápsulas de 75 ou 150 mg.

## **PREGABALINA (LAB. TEUTO)**

► Caixas com 28 cápsulas de 75 mg.

## PREGABALINA (LAB. BIOSINTÉTICA E ACHÉ)

► Caixas com 30 cápsulas de 75 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

Patenteada em 1999 e lançada no mercado farmacêutico em 2004, a pregabalina é um anticonvulsivante de terceira geração e um modulador da dor. Foi o primeiro medicamento da classe dos anticonvulsivantes concebido, desenvolvido e, desde o início, comercializado para o tratamento da dor, primordialmente a dor neuropática.<sup>1,2</sup> O objetivo foi desenvolver um medicamento que mantivesse a atividade biológica da gabapentina, mas com um perfil farmacocinético mais aprimorado. Na prática, ela tem se mostrado mais potente que a gabapentina.<sup>3</sup>

Em jejum, é rapidamente absorvida, atingindo o pico de concentração plasmática entre 0,7 e 1,5 hora. Sua biodisponibilidade oral é de 90%, independentemente da dose total diária ou da frequência das tomadas, podendo ser administrada ou não com alimentos, atravessando rapidamente a barreira hematoencefálica.<sup>1,2</sup> Não é metabolizada por via hepática, ou seja, praticamente não induz nem inibe as enzimas hepáticas responsáveis pelo metabolismo dos fármacos, tampouco é afetada por polimorfismos genéticos dessas enzimas. Além disso, não se liga a proteínas plasmáticas, praticamente não sendo metabolizada no organismo humano. Apresenta farmacocinética linear (diferentemente da gabapentina), predizendo uma dose-resposta mais confiável.<sup>1,2</sup> A meia-vida de eliminação é de 6,3 horas. É excretada inalterada e exclusivamente por via renal. O *clearance* plasmático é diretamente proporcional ao da creatinina. Não interage com antiácidos.<sup>1,2</sup>

A pregabalina é utilizada para o tratamento da dor neuropática, da epilepsia, da fibromialgia<sup>4,5</sup> e do TAG.<sup>1,2</sup> Devido aos efeitos analgésicos e ansiolíticos, é considerada um fármaco com efeitos multidimensionais. A redução na intensidade da dor não foi explicada por melhora no humor e/ou ansiedade.

No tratamento da dor neuropática (aprovada em 2004 pela FDA), incluindo a neuropatia diabética e a neuralgia pós-herpética, a dose inicial recomendada é de 75 mg 2 vezes por dia (150 mg/dia), com ou sem alimentos. Em estudos clínicos, a eficácia foi demonstrada com doses entre 150 a 600 mg/dia, com respostas mais robustas em

doses maiores. Para a maioria dos pacientes, 150 mg 2 vezes por dia é a dose ideal. Geralmente, a resposta poderá ser observada após 1 semana de uso. De acordo com a resposta e a tolerabilidade do paciente, a dose poderá ser aumentada para 300 mg 2 vezes ao dia. Se o controle da dor não for obtido entre 2 e 4 semanas com essa dose, deve-se aumentar até uma dose máxima de 300 mg 2 vezes ao dia. Na epilepsia e no TAG, a dosagem inicial e os aumentos são os mesmos recomendados para o tratamento das neuropatias. A eficácia da pregabalina na epilepsia já pode ser perceptível na primeira semana de tratamento. No TAG, a dose eficaz é de 300 a 600 mg/dia, e seu efeito recai tanto nos sintomas somáticos quanto nos sintomas psíquicos. Os pacientes com predomínio de sintomas somáticos parecem responder melhor a dosagens mais altas do que os com predomínio de sintomas psíquicos. No tratamento do TAS, as doses efetivas são altas, entre 450 e 600 mg/dia.

A pregabalina foi o primeiro medicamento aprovado para tratamento da fibromialgia pela FDA (2007). Nessa situação, a faixa terapêutica recomendada é de 300 a 450 mg/dia. A dose inicial e os aumentos são os mesmos já comentados. Na dose de 450 mg/dia, é recomendada a divisão em 2 tomadas de 225 mg. Doses de 600 mg/dia não mostraram benefícios adicionais na fibromialgia. Na fibromialgia, a melhora do sono é significativa, possivelmente pela ampliação das ondas lentas delta.

A pregabalina apresenta baixo risco de interações medicamentosas, uma vez que é excretada praticamente inalterada na urina. Se for descontinuada, recomenda-se que seja de forma gradual, durante pelo menos 1 semana.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Assim como sua predecessora (gabapentina), a pregabalina é uma molécula estruturalmente análoga ao GABA, mas sem relação funcional com ele. Ela não é convertida metabolicamente em GABA; não é considerada um medicamento gabaérgico; não é um agonista do GABA; não afeta a assimilação ou a degradação do GABA; e não interage com receptores BZDs, GABA A, GABA B ou GABA C.<sup>3</sup> Diferentemente de outros anticonvulsivantes que inibem a recaptação do GABA (p. ex., a tiagabina) ou modulam a atividade enzimática que produz o GABA (p. ex., a vigabatrina), a pregabalina não apresenta tais ações. Ainda como a gabapentina, mas com uma afinidade pelo menos 3 vezes maior, a pregabalina<sup>1,2</sup> liga-se fortemente à

subunidade proteica  $\alpha 2$ -delta dos canais de cálcio voltagem-dependentes pré-sinápticos do SNC, que está relacionada às propriedades antinociceptivas, reduzindo a hiperexcitabilidade neuronal e, conseqüentemente, o processo de sensibilização central. Esse processo tem um efeito inibitório no canal, limitando a entrada de cálcio na célula, o que reduz a liberação de diversos neurotransmissores excitatórios (glutamato, noradrenalina e substância P). As propriedades anticonvulsivantes e ansiolíticas também estão associadas à ligação com a subunidade  $\alpha 2$ -delta. Em contraposição a condições fisiológicas, tal subunidade apresenta maior expressão em situações de dor crônica.<sup>1,2</sup> Esses canais de cálcio não são os mesmos da musculatura lisa vascular. Mediante esse efeito na  $\alpha 2$ -delta, ela parece prevenir a estabilização de sinapses glutamatérgicas, que ocorrem em resposta à ativação dos astrócitos após um dano neuronal ou a uma ativação neuronal sustentada.<sup>1</sup>

Ela não se liga a nenhum receptor dopaminérgico, serotoninérgico ou glutamatérgico. A pregabalina também não apresenta afinidade por sítios de receptores nem altera respostas associadas à ação de vários fármacos comumente utilizados no tratamento de crises epiléticas ou dor, como os receptores opioides, os canais de sódio ou a atividade das enzimas ciclo-oxigenases. Ela apresenta uma atividade maior no neocórtex, no hipocampo, na amígdala, no cerebelo e no corno dorsal da medula espinal. O mecanismo de ação do efeito ansiolítico da pregabalina é diferente daquele dos demais fármacos ansiolíticos, mas ela também tem efeito inibitório na amígdala e na ínsula anterior durante o processamento das emoções.<sup>1</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* tontura, sonolência, visão borrada, ganho de peso, edema periférico, desatenção, ataxia, xerostomia.

*Menos comuns:* alteração da acuidade visual, alteração da função hepática, alucinações, amenorreia, amnésia, angioedema, ansiedade, astenia, asterixe, artralgia, ataque de pânico, bloqueio AV de primeiro grau, bradicardia, cefaleia, ceratite, confusão, constipação, incoordenação motora, desorientação, diarreia, diminuição da libido, diminuição do apetite, diplopia, disartria, DE, dispneia, dispepsia, disúria, dor abdominal, dor ocular, equimose, euforia, fadiga, febre, flatulência, hipersensibilidade

(reação alérgica), hipoglicemia, hipomania, hipo/hipertensão, inquietação, insônia, ICC, irritabilidade, lesões acidentais, letargia, leucopenia, nasofaringite, mialgia, mioclono, náusea, neutropenia, nistagmo, parestesia, polaciúria, prolongamento do intervalo PR no ECG, prurido, *rash*, retenção urinária, sinusite, sonhos bizarros, sudorese em mãos e pés, taquicardia, tosse, tremor, trombocitopenia, vertigem, visão turva, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ adjuvante no tratamento da epilepsia com crises convulsivas parciais, com ou sem generalização, em maiores de 12 anos;<sup>1,2</sup>
- ▶ fibromialgia;<sup>4-6</sup>
- ▶ dor neuropática diabética;<sup>6,7</sup>
- ▶ neuralgia pós-herpética;<sup>6,7</sup>
- ▶ dor pós-trauma raquimedular;<sup>6,7</sup>
- ▶ dor neuropática central;<sup>6,7</sup>
- ▶ TAG;<sup>1,8</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ outras neuropatias crônicas (lesões de plexos, neoplasia, radiculopatias, devida ao HIV, devida à quimioterapia, alcoólica);<sup>7</sup>
- ▶ TAS;<sup>9</sup>
- ▶ neuralgia do trigêmeo;<sup>7</sup>
- ▶ prurido;
- ▶ adjuvante no tratamento da comorbidade depressão-ansiedade;<sup>2</sup>
- ▶ adjuvante no tratamento de transtorno por uso/abstinência de BZDs;<sup>10</sup>
- ▶ adjuvante no tratamento do transtorno por uso de álcool, em especial com comorbidades ansiosas;<sup>10</sup>
- ▶ TAG refratário;<sup>8</sup>
- ▶ adjuvante no tratamento do TOC;
- ▶ ansiedade na EM;
- ▶ síndrome das pernas inquietas.<sup>2</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTA**

- ▶ Hipersensibilidade à pregabalina.



## RELATIVAS

- ▶ Intolerância hereditária à galactose;
- ▶ deficiência da lactase de Lapp;
- ▶ ICC grave;
- ▶ IR grave.



## INTOXICAÇÃO

Em casos de superdoses de até 15.000 mg, nenhuma reação adversa inesperada foi notificada. Os sintomas de superdosagem incluem transtornos afetivos, sonolência, confusão, fotossensibilidade, depressão, agitação e inquietação. Não há antídoto específico para a pregabalina, e a pessoa deve ser encaminhada para um serviço de emergência.

## MANEJO

- ▶ Se a consciência está prejudicada, o estabelecimento da via aérea deve ser a prioridade.
- ▶ Estabelecer acesso venoso e realizar monitoramento cardíaco.
- ▶ Todos os pacientes com suspeita de superdosagem devem ser submetidos a lavagem gástrica e/ou indução de vômito.
- ▶ Completar o exame físico.
- ▶ Se necessário, a hemodiálise pode ser empregada, especialmente em pacientes com IR. Ela remove de modo eficaz a pregabalina do plasma (redução de 50 a 60% após 4 horas de hemodiálise).



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Não há estudos sobre o uso da pregabalina durante a gestação em humanos. Em estudos com animais, houve efeitos negativos no feto. A pregabalina deve ser usada nesse período somente se os benefícios superarem os riscos. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Não se sabe se a pregabalina é excretada no leite materno de humanos. O efeito em lactantes é desconhecido. A amamentação não é recomendada durante o tratamento com o fármaco. Se a pregabalina for necessária durante esse período, a amamentação deve ser suspensa.

## **CRIANÇAS**

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em menores de 12 anos. A prescrição para adolescentes (12 a 17 anos) com epilepsia é a mesma para adultos. Em menores de 18 anos com neuropatia, a segurança e a eficácia da pregabalina não foram devidamente estabelecidas.

## **IDOSOS**

Recomenda-se evitar anticonvulsivantes de excreção renal exclusiva em idosos com função renal significativamente comprometida. Se não houver tal comprometimento, as doses são as mesmas que as de adultos jovens, tanto para epilepsia quanto para dor e para o TAG. Se ocorrerem sonolência e/ou tontura substanciais, atentar para o risco de acidentes por quedas.



## **LABORATÓRIO**

Como a farmacocinética do medicamento é linear nas doses terapêuticas, não há necessidade de monitoramento das doses séricas de pregabalina, exames hematológicos ou eletrólitos. Há alguns relatos de aumento de amilase e de CKs.



## **PRECAUÇÕES**

1. Os efeitos colaterais da pregabalina costumam ser de intensidade leve a moderada, dose-dependentes e, em geral, transitórios (primeiras semanas).<sup>3</sup> Os mais frequentes são aqueles relacionados ao SNC. Se houver persistência de sonolência/sedação, evitar realizar atividades que exijam reflexos rápidos (como operar máquinas perigosas, dirigir automóveis, etc.).
2. Se surgirem sintomas de angioedema (como inchaço na face, na língua, nos lábios e/ou na garganta), suspender imediatamente o medicamento. Atentar para pacientes com história anterior de angioedema e/ou em uso concomitante de fármacos com maior risco de desenvolver essa condição (p. ex., IECAs).
3. A retirada do medicamento deve ser gradual: em 1 semana, no mínimo. Se for abrupta, podem ocorrer insônia, cefaleia, náusea, diarreia e convulsões.
4. O efeito depressor no SNC (em especial sedação) de substâncias como etanol, barbitúricos, BZDs e analgésicos narcóticos pode ser sobreposto às ações da

pregabalina,<sup>4</sup> mas não há interação farmacocinética entre essas substâncias.

5. Se o paciente esquecer-se de ingerir o medicamento no horário estabelecido, ingerir logo que perceber tal situação. Se estiver perto do horário da próxima administração, pular a dose esquecida. Não tomar dose dupla.
6. Em pacientes com nefropatias ou submetidos a hemodiálise, a dose deve ser ajustada. Nesses indivíduos, a administração deve ser realizada em 3 tomadas diárias. Se o paciente estiver sob hemodiálise, após o procedimento, recomenda-se uma dose adicional a cada 4 horas de diálise, que vai depender da quantidade total diária. E, em portadores de nefropatias sem diálise, a dosagem é reduzida em 50% para cada redução de 50% do *clearance* de creatinina.<sup>4</sup>
7. Em diabéticos, se houver aumento de peso com o uso do medicamento, poderá ser necessário realizar ajustes na dose dos hipoglicemiantes. A pregabalina não apresenta efeito na hemoglobina glicosilada.
8. Embora não tenha sido identificada nenhuma relação causal, houve relatos de ICC em alguns pacientes que fizeram uso da pregabalina.
9. Não há estudos específicos com pacientes com insuficiência hepática. Em princípio, não é necessário realizar ajustes na dosagem.
10. É um medicamento classificado como *schedule V controlled substance*, ou seja, apresenta potencial de abuso de nível modesto (classificação referente ao menor potencial de abuso em fármacos de uso médico). Possivelmente, isso é devido ao efeito (colateral) de euforia – o qual pode ocorrer em até 4% dos pacientes sob uso de pregabalina –, sendo dose-dependente e com alguma semelhança às ações do diazepam (30 mg seriam equivalentes a 450 mg de pregabalina).<sup>3</sup> Cabe salientar que esses “efeitos psicológicos positivos” costumam ser limitados e não permanecem durante o tratamento de médio ou longo prazo. Não se sabe se o medicamento ativa algum receptor no SNC associado a outras substâncias de abuso. Há possibilidade de a pregabalina promover alguma dependência física. Atentar para comportamentos (escalonamento da dose, tolerância, etc.) e/ou declarações do paciente que sejam sugestivos de abuso e investigar história atual e passada de TUSs.<sup>10</sup>
11. Visão borrada transitória e outras alterações na acuidade visual foram relatadas. A descontinuação da pregabalina pode resultar na resolução ou melhora desses sintomas.
12. Substâncias antiepilépticas têm sido associadas ao aumento do risco de comportamento/pensamentos suicidas. Pacientes em uso de pregabalina devem ser monitorados quanto ao início e/ou piora de sintomas depressivos,

comportamento/ideação suicidas e/ou mudanças não habituais no humor ou no comportamento.

13. A pregabalina não interage com fenitoína, carbamazepina, AVP, lamotrigina, gabapentina ou topiramato e não necessita de ajuste de dose.

## REFERÊNCIAS

1. Tassone DM, Boyce E, Guyer J, Nuzum D. Pregabalin: a novel  $\alpha$ -aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders. *Clin Ther*. 2007;29(1):26-48. PMID [17379045]
2. Stahl SM, Porreca F, Taylor CP, Cheung R, Thorpe AJ, Clair A. The diverse therapeutic actions of pregabalin: is a single mechanism responsible for several pharmacological activities? *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34(6):332-9. PMID [23642658]
3. Taylor CP. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin – calcium channel alpha 2 – delta ligands. *Pain*. 2009;142(1-2):13-6. PMID [19128880]
4. Boomershine CS. Pregabalin for the management of fibromyalgia syndrome. *J Pain Res*. 2010;3:81-8. PMID [21197312]
5. Üçeyler N, Sommer C, Walitt B, Häuser W. Anticonvulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD010782. PMID [24129853]
6. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11:CD010567. PMID [24217986]
7. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD007076.
8. Boschen MJ. A meta-analysis of the efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder. *Can J Psychiatry*. 2011;56(9):558-66. PMID [21959031]
9. Feltner DE, Liu-Dumaw M, Schweizer E, Bielski R. Efficacy of pregabalin in generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled, fixed dose study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011;26(4):213-20. PMID [21368587]
10. Guglielmo R, Martinotti G, Clerici M, Janiri L. Pregabalin for alcohol dependence: a critical review of the literature. *Adv Ther*. 2012;29(11):947-57. PMID [23132700]





# PROMETAZINA



**FENERGAN**

25 mg



**PAMERGAN**

50 mg/2 mL

## **CLORIDRATO DE PROMETAZINA (LAB. TEUTO, PRATI-DONADUZZI, SANOFI-AVENTIS)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 25 mg.

## **CLORIDRATO DE PROMETAZINA (LAB. PRATI-DONADUZZI)**

- ▶ Caixas com 120 comprimidos de 25 mg;
- ▶ caixas com 500 comprimidos de 25 mg (uso hospitalar).

## **FENERGAN (LAB. SANOFI-AVENTIS)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 25 mg;
- ▶ caixas com 25 ampolas de 2 mL a 25 mg/mL.

## **PAMERGAN (LAB. CRISTÁLIA)**

- ▶ Caixas com 20 blisters de 10 comprimidos de 25 mg;
- ▶ caixas com 50 ampolas de 2 mL a 25 mg/mL.

## **PROFERGAN (LAB. TEUTO)**

► Caixas com 20 comprimidos de 25 mg.

## **PROMECLOR (LAB. EMS)**

- ▶ Caixas com 50 ampolas de 2 mL a 25 mg/mL.

## PROMETAZOL (LAB. SANVAL)

- ▶ Caixas com 10 ou 20 comprimidos de 25 mg;
- ▶ caixas com 500 comprimidos de 25 mg;
- ▶ caixas com 25, 50 ou 100 ampolas de 2 mL a 25 mg/mL.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A prometazina é rapidamente absorvida por VO. O efeito sedativo inicia-se depois de 20 minutos; o máximo é atingido em 1 hora e mantém-se por 4 a 6 horas. O tempo para concentração plasmática máxima é de 1,5 a 3 horas. O volume de distribuição é elevado, em razão da lipossolubilidade da molécula, de cerca de 20 L/kg. Liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (entre 75 e 80%): sua meia-vida plasmática está compreendida entre 10 e 15 horas após administração oral. Concentra-se nos órgãos de eliminação: fígado, rins e intestinos. O metabolismo consiste em sulfoxidação seguida de desmetilação. A depuração renal representa menos de 1% da depuração total, e em média 1% da quantidade de prometazina administrada é excretada inalterada na urina. Os metabólitos encontrados na urina, principalmente o sulfóxido, representam cerca de 20% da dose. A prometazina atravessa as barreiras hematencefálica e placentária. Em pacientes com IR ou insuficiência hepática, ocorre o risco de acúmulo dos anti-histamínicos.<sup>1</sup>

A prometazina é uma fenotiazina sem propriedades antipsicóticas utilizada no tratamento sintomático de reações alérgicas e anafiláticas e também como antiemético.<sup>1</sup> A principal indicação desse fármaco em psiquiatria é, associada ao uso de APs de alta potência, no tratamento agudo da agitação e da agressividade.<sup>2-5</sup> Um ECR demonstrou que a associação da prometazina IM (de 25 a 50 mg) com haloperidol IM (de 5 a 10 mg) produz um início de ação mais rápido e com menor risco de desenvolvimento de ECEs quando comparada ao uso isolado de haloperidol IM (de 5 a 10 mg) no tratamento da agitação psicomotora.<sup>2</sup> A prometazina pode ser utilizada também como agente sedativo nas doses de 25 a 100 mg por VO e, quando combinada com APs, na prevenção de ECEs.<sup>6</sup>





## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A prometazina é um anti-histamínico de uso sistêmico que age no sistema respiratório, no sistema nervoso e na pele. É um derivado fenotiazínico de cadeia alifática que apresenta **atividade anti-histamínica, sedativa e antiemética e efeito anticolinérgico**. Como anti-histamínico, age por **antagonismo competitivo**, mas não bloqueia a liberação de histamina.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* sonolência, boca seca, dor epigástrica, retenção urinária, tontura, visão borrada.

*Menos comuns:* aumento do apetite, constipação, *delirium*, diarreia, eczema, excitação, fadiga, ganho de peso, hipotensão postural, leucopenia, manchas avermelhadas no corpo, midríase, náuseas, palpitações, plaquetopenia, taquicardia, tremores, trombocitopenia, urticária e vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ potencialização de efeitos sedativos dos APs na agitação psicomotora;<sup>2-5</sup>
- ▶ náusea e vômito;
- ▶ alergias;

- ▶ cinetose.

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ tratamento de ECEs dos APs;<sup>6</sup>
- ▶ insônia;
- ▶ hiperêmese gravídica;
- ▶ adjuvante na sedação pré-operatória em crianças;
- ▶ adjuvante no tratamento para enxaqueca.<sup>7</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTAS**

- ▶ Hipersensibilidade ao fármaco ou a outros derivados fenotiazínicos;
- ▶ portadores de discrasias sanguíneas;
- ▶ história de agranulocitose devida a outras fenotiazinas.

## RELATIVAS

- ▶ Hipertrofia prostática;
- ▶ GAF;
- ▶ asma;
- ▶ mulheres durante o aleitamento materno;
- ▶ úlcera péptica estenosante;
- ▶ obstrução piloduodenal.



## INTOXICAÇÃO

Pode manifestar-se sob a forma de depressão leve do SNC e do sistema cardiovascular até hipotensão profunda, depressão respiratória e perda da consciência. Pode ocorrer agitação, especialmente em pacientes geriátricos. Convulsões surgem raramente. Sinais de ativação atropínica, como boca seca e midríase, vermelhidão e sintomas gastrintestinais, também podem estar presentes.

O tratamento é essencialmente sintomático e de suporte. A lavagem gástrica deve ser feita o mais precocemente possível. Somente em casos extremos torna-se necessário o monitoramento dos sinais vitais. A naloxona reverte apenas alguns dos efeitos depressivos. Hipotensão grave em geral responde à administração de norepinefrina ou fenilefrina. A epinefrina não deve ser utilizada, uma vez que seu uso em pacientes com bloqueio adrenérgico parcial pode baixar ainda mais a PA.<sup>8</sup>



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## GRAVIDEZ

Efeitos teratogênicos não foram demonstrados em estudos com ratos. Estudos retrospectivos com seres humanos sugerem que não há aumento no risco de malformações congênitas. Em recém-nascidos de mães que utilizaram doses elevadas de anti-histamínicos, foram descritos sintomas digestivos ligados às propriedades atropínicas das fenotiazinas, como distensão abdominal, íleo paralítico, atraso na eliminação de mecônio, taquicardia e dificuldades para se alimentar. A utilização por longo prazo da prometazina no fim da gestação também tem sido associada a sonolência ou a hiperexcitabilidade no recém-nascido. O uso durante o parto demonstrou ser prejudicial para a agregação plaquetária. Assim, a prometazina só deve ser utilizada durante a gestação após cuidadosa avaliação do risco-benefício. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

É excretada no leite materno e por isso não é recomendada durante a amamentação.

## **CRIANÇAS**

Esse fármaco é liberado para uso em crianças maiores de 2 anos de idade. Há, no entanto, possibilidade aumentada de produzir **reação paradoxal de excitação**. Há relatos de reações graves nessa população que incluem depressão respiratória, apneia, distonias, reações alérgicas, convulsões e, mais raramente, SNM.<sup>9</sup> Não deve ser utilizada em crianças menores de 2 anos, devido ao risco de depressão respiratória fatal.<sup>9</sup>

## IDOSOS

Nesse grupo de pacientes, a prometazina deve ser usada com cautela, especialmente se estiver em combinação com outros agentes com potencial anticolinérgico, como APs de baixa potência e ADTs, pois pode desencadear quadros de **confusão mental** e **desorientação**, além de maior sensibilidade à **sedação** e à **hipotensão ortostática**. Os pacientes idosos, uma vez que as funções hepática e renal estão reduzidas, podem apresentar maior suscetibilidade a reações adversas, como ECEs, falta de coordenação motora e tremores.



## LABORATÓRIO

A prometazina parece interferir em testes de gravidez baseados em reações imunológicas do hCG e do anti-hCG (resultando em falso-positivos e falso-negativos), de glicemia (elevando o nível de glicemia) e de *screening* em amostras de urina para substâncias de abuso, como anfetamina e metanfetamina.<sup>10</sup>



## PRECAUÇÕES

1. Por ser um medicamento sedativo, alertar os pacientes a evitar temporariamente dirigir veículos ou operar máquinas que exijam reflexos rápidos.
2. O uso concomitante de álcool deve ser evitado, pois a associação aumenta os efeitos sedativos.
3. Devido aos efeitos fotossensibilizantes das fenotiazinas, evitar a exposição à luz solar ou à luz artificial durante o tratamento.
4. É necessário cautela no uso em indivíduos com constipação crônica, devido ao risco de íleo paralítico.
5. É necessário cautela no uso em indivíduos com problemas cardiovasculares, devido aos possíveis efeitos taquicardizantes e hipotensores.



6. Como outras substâncias sedativas ou depressoras do SNC, deve ser utilizada com cautela em pacientes com história de apneia noturna.
7. A administração IV deve ser aplicada com extrema cautela, para evitar extravasamento ou injeção intra-arterial inadvertida, que podem causar necrose e gangrena periférica.

## REFERÊNCIAS

1. Schatzberg AF, Cole JO, De Battista C. Emergency department treatment. In: Schatzberg AF, Cole JO, De Battista C. Manual of clinical psychopharmacology. 7th ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2010.
2. Huf G, Coutinho ES, Adams CE, TREC Collaborative Group. Rapid tranquilisation in psychiatric emergency settings in Brazil: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular haloperidol versus intramuscular haloperidol plus promethazine. *BMJ*. 2007;335(7625):869. PMID [17954515]
3. Huf G, Alexander J, Allen MH, Reveendran NS. Haloperidol plus promethazine for psychosis-induced aggression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD005146. PMID [19588366]
4. Alexander J, Tharyan P, Adams C, John T, Mol C, Philip J. Rapid tranquillisation of violent or agitated patients in a psychiatric emergency setting. Pragmatic randomized trial of intramuscular lorazepam v. haloperidol plus promethazine. *Br J Psychiatry*. 2004;185:63-9. PMID [15231557]
5. Baldaçara L, Sanches M, Cordeiro DC, Jackowski AP. Rapid tranquilization for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomized trial of olanzapine, ziprasidone, haloperidol plus promethazine, haloperidol plus midazolam and haloperidol alone. *Rev Bras Psiquiatr*. 2011;33(1):30-9. PMID [21537720]
6. Satterthwaite TD, Wolf DH, Rosenheck RA, Gur RE, Caroff SN. A meta-analysis of the risk of acute extrapyramidal symptoms with intramuscular antipsychotics for the treatment of agitation. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(12):1869-79. PMID [19192477]
7. Asadollahi S, Heidari K, Vafae R, Forouzanfar MM, Amini A, Shahrami A. Promethazine plus sumatriptan in the treatment of migraine: a randomized clinical trial. *Headache*. 2014;54(1):94-108. PMID [24182419]
8. Page CB, Duffull SB, Whyte IM, Isbister GK. Promethazine overdose: clinical effects, predicting delirium and the effect of charcoal. *QJM*. 2009;102(2):123-31. PMID [19042969]
9. Starke PR, Weaver J, Chowdhury BA. Boxed warning added to promethazine

labeling for pediatric use. N Engl J Med. 2005;352(25):2653. PMID [15972879]

10. Brahm NC, Yeager LL, Fox MD, Farmer KC, Palmer TA. Commonly prescribed medications and potential false-positive urine drug screens. Am J Health Syst Pharm. 2010;67(16):1344-50. PMID [20689123]



# PROPRANOLOL

**CLORIDRATO DE PROPRANOLOL (LAB. GERMED, EMS SIGMA PHARMA, MEDLEY, NEO QUÍMICA, PHARLAB, PRATI DONADUZZI, TEUTO, UNIÃO QUÍMICA, CIMED, OSÓRIO DE MORAES)**

- ▶ Caixas com 20, 30, 60 ou 600 comprimidos de 10 mg;
- ▶ caixas com 20, 30, 40, 60 ou 600 comprimidos de 40 mg;
- ▶ caixas com 20, 30, 60 ou 600 comprimidos de 80 mg.

**AMPRIX (LAB. VITAPAN), ANTITENSIN (LAB. TEUTO  
BRASILEIRO), CARDIX (LAB. MULTILAB), HIPERNOLOL  
(LAB. NEO QUÍMICA), POLOL (LAB. GEOLAB), PRADINOLOL  
(LAB. DUCTO), PRESSOFLUX (LAB. MEDQUIMICA), PRONOL  
(LAB. HERALD'S), PRONOLOL (LAB. MILIAN), PROPALOL  
(LAB. GLOBO), PROPANOX (LAB. ROYTON), PROPARIL (LAB.  
BIOFARMA), PROPRAMED (LAB. CIMED), PROPRANOLOM  
(LAB. OSÓRIO DE MORAES), SANPRONOL (LAB. SANVAL)**

► Caixas com 40 comprimidos de 40 mg.

**ANTITENSIN (LAB. TEUTO BRASILEIRO), CARDIX (LAB. MULTILAB), HIPERNOLOL (LAB. NEO QUÍMICA), INDERAL (LAB. ASTRAZENECA), PRADINOLOL (LAB. DUCTO), PRANOLAL (LAB. CAZI), PROPACOR (LAB. BUNKER), PROPALOL (LAB. GLOBO), PROPANOX (LAB. ROYTON), PROPARIL (LAB. BIOFARMA), PROPRAMED (LAB. CIMED)**

► Caixas com 20 comprimidos de 80 mg.

**AMPRAX (LAB. VITAPAN), PRADINOLOL (LAB. DUCTO),  
PROPRANOLOL (LAB. AYERST)**

► Caixas com 30 comprimidos de 80 mg.

**AMPRAX (LAB. VITAPAN), CARDIX (LAB. MULTILAB),  
PRADINOLOL (LAB. DUCTO), PHARNOLOL (LAB. PHARLAB)**

► Caixas com 30 comprimidos de 40 mg.

## **INDERAL (LAB. ASTRAZENECA)**

- ▶ Caixas com 24 comprimidos de 10 mg.



**INDERAL (LAB. ASTRAZENECA), PROPACOR (LAB. BUNKER),  
PROPRAMED (LAB. CIMED)**

► Caixas com 20 comprimidos de 40 ou 80 mg.

## **PRANOLAL (LAB. CAZI)**

► Caixas com 50 comprimidos de 10 mg.

## **PRANOLAL (LAB. CAZI), PROPANOX (LAB. ROYTON)**

► Caixas com 50 comprimidos de 40 mg.

## **PROPANOX (LAB. ROYTON)**

► Caixas com 50 comprimidos de 80 mg.

## **PROPRAMED (LAB. CIMED)**

► Caixas com 100 comprimidos de 40 mg.

**AMPRAX (LAB. VITAPAN), PROPANOX (LAB. ROYTON),  
SANPRONOL (LAB. SANVAL)**

► Caixas com 500 comprimidos de 40 mg.

## **CARDIX (LAB. MULTILAB)**

► Caixas com 1.000 comprimidos de 40 mg.

## **PROPRANOLOM (LAB. OSÓRIO DE MORAES)**

► Caixas com 600 comprimidos de 40 mg.



## REBATEN LA (LAB. SIGMA PHARMA)

► Caixas com 30 comprimidos de 80 ou 160 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O propranolol é, entre os  $\beta$ -bloqueadores, o mais lipofílico, portanto, o mais potente em nível central e com ação periférica concomitante. Trata-se de um composto não seletivo, ou seja, bloqueia tanto receptores  $\beta_1$  quanto  $\beta_2$ -adrenérgicos. Apresenta meia-vida de 3 a 6 horas. A absorção oral é quase total, e sua excreção e metabolização são hepáticas.

Os  $\beta$ -bloqueadores, como o propranolol, têm uso limitado em psiquiatria. Têm sido utilizados com a finalidade de reduzir os sintomas somáticos (particularmente os autonômicos, como taquicardia e palpitações) em situações de ansiedade e estresse, incluindo a ansiedade de desempenho em situações de exposição social, sintomas autonômicos após exposição traumática e a síndrome de abstinência. Têm sido utilizados, ainda, no controle de efeitos colaterais de medicamentos, como tremores, acatisia e comportamento agressivo.<sup>1</sup>

O propranolol revelou-se ineficaz em controlar os ataques de pânico em vários estudos, embora eventualmente tenha produzido algum alívio para determinados pacientes com sintomas somáticos residuais, como palpitação e taquicardia, quando combinado a outros agentes antipânico.

Foi empregado também para combater os sintomas autonômicos que ocorrem em síndromes de abstinência. Um estudo verificou que ele pode reduzir os sintomas autonômicos que ocorrem no início da síndrome de abstinência de cocaína e melhorar a resposta ao tratamento especialmente em pacientes que apresentam sintomas graves de abstinência na retirada da droga.<sup>2</sup>

Os estudos em relação ao uso do propranolol para controle da acatisia induzida pelos neurolépticos são insuficientes para recomendá-lo para esse fim.<sup>3</sup>

Tem sido adotado para reduzir o tremor induzido por substâncias, como os neurolépticos, os ISRSs e o lítio. Esse efeito, entretanto, não tem sido estudado de forma sistemática. Um estudo controlado encontrou resultados negativos no tratamento

do tremor induzido por neurolépticos.<sup>4</sup>

Por fim, o propranolol pode ser útil no controle de comportamento agressivo em alguns pacientes hospitalizados cronicamente,<sup>5</sup> e os  $\beta$ -bloqueadores são os medicamentos com melhor nível de evidência para o controle da agitação e/ou agressividade em pacientes com traumatismo cranioencefálico. O propranolol tem efeito na agitação e na agressividade imediatas após o trauma e em longo prazo.<sup>6</sup>

A posologia varia de acordo com a indicação: para estados ansiosos que se manifestam em situações de exposição pública (TAS), são aplicados em torno de 10 a 40 mg em dose única, 20 a 30 minutos antes da situação ansiogênica. Para o tremor produzido pelo lítio, a dose recomendada varia de 20 a 160 mg/dia, divididos em 2 ou 3 tomadas diárias. Para agressividade em pacientes com síndrome cerebral orgânica, a dose sugerida varia de 40 a 520 mg/dia divididos em 2 a 4 vezes ao dia.

O propranolol deve sempre ser iniciado em doses pequenas, como 10 a 20 mg, 2 vezes ao dia, aumentadas gradualmente até que os efeitos benéficos tenham sido alcançados. Os parâmetros que podem ser usados são a PA (mínima de 90/60) e a frequência cardíaca (mínima de 60 bpm). Devido à sua meia-vida curta, sempre deve ser usado em várias doses diárias. Embora aparentemente não ocorram outros sintomas de retirada, existe o risco de hipertensão de rebote, razão pela qual a retirada desse fármaco também deve ser gradual, sobretudo quando foram utilizadas doses elevadas por tempo prolongado.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O propranolol é um  $\beta$ -bloqueador não seletivo, com ação tanto central como periférica. Bloqueia tanto os receptores  $\beta_1$  quanto os  $\beta_2$ -adrenérgicos.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* alteração do ECG, bradicardia, broncoespasmo, depressão, fraqueza, fadiga, hipotensão, sonolência.

*Menos comuns:* asma, constipação, diarreia, disforia, diminuição da libido, dor abdominal, *delirium*, hipoglicemia, impotência, insônia, pesadelos, psicose, redução na circulação periférica (frio nos pés e nas mãos), fenômeno de Raynaud, doença de Peyronie, síndrome de retirada, náusea, tontura.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ agitação e/ou agressividade pós-traumatismo craniocéfálico;<sup>6</sup>
- ▶ sintomas autonômicos em situações de ansiedade ou estresse;<sup>1</sup>
- ▶ sintomas autonômicos em situações de exposição social (ansiedade de desempenho).<sup>1</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ sintomas autonômicos em síndromes de abstinência na retirada de drogas ou álcool;<sup>2</sup>
- ▶ controle da agressividade em pacientes hospitalizados;<sup>5</sup>
- ▶ tremores induzidos por medicamentos, como lítio, neurolépticos e ISRSs;
- ▶ acatisia induzida por neurolépticos.

Obs.: Na clínica médica, o propranolol é utilizado como anti-hipertensivo, antiarrítmico e na profilaxia da enxaqueca.



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Asma brônquica ou broncoespasmo;
- ▶ DPOC;

- ▶ bradicardia sinusal;
- ▶ choque cardiogênico;
- ▶ insuficiência cardíaca;
- ▶ DM dependente de insulina;
- ▶ fenômeno de Raynaud;
- ▶ bloqueio AV a partir do 2º grau.



## INTOXICAÇÃO

Pode ocorrer intoxicação em doses acima de 160 mg em adultos e de 4 mg/kg em crianças. Sintomas: hipotensão, bradicardia, broncoespasmo, insuficiência cardíaca, náusea, vômito, cólicas abdominais, depressão, fadiga, desorientação, alucinações.

## MANEJO

- ▶ Monitorar os sinais vitais. Se o quadro for grave, o paciente deve ser levado para uma UTI.
- ▶ Se a ingestão for recente, realizar lavagem gástrica e utilizar carvão ativado e laxantes.
- ▶ Prevenir o choque. Se houver risco, empregar plasma ou substitutos.
- ▶ Se houver bradicardia, utilizar atropina de 1 a 2 mg IV.
- ▶ Realizar infusão IV de glucagon (de 1 a 10 mg/hora).
- ▶ Em caso de hipotensão e insuficiência cardíaca, utilizar dobutamina (de 2,5 a 10 mg/min IV).



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## GRAVIDEZ

As características farmacocinéticas do propranolol, como meia-vida de eliminação, *clearance*, volume aparente de distribuição por kg de peso e biodisponibilidade, em princípio não se alteram durante a gravidez.<sup>7</sup> O propranolol é embriotóxico em animais em doses 10 vezes maiores do que as máximas recomendadas para o uso em humanos. Entretanto, uma revisão considerou o propranolol o fármaco mais seguro para prevenção de enxaqueca durante esse período.<sup>8</sup> Tem sido utilizado, também, no controle da hipertensão arterial durante a gravidez.<sup>9</sup> Como ainda existem poucos estudos controlados utilizando o propranolol em larga escala em gestantes, sempre que possível, seu uso deve ser evitado, especialmente no primeiro trimestre. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

O propranolol e seus metabólitos são excretados no leite materno. A dose máxima ingerida pelo bebê foi calculada como sendo de 7 mg de propranolol por 100 g de leite materno, ou aproximadamente 0,1% da dose materna. Deve ser usado com cuidado em mulheres que estão amamentando.

## CRIANÇAS

O propranolol tem seu uso pouco estudado nessa faixa etária.



## LABORATÓRIO

O propranolol pode alterar testes de função da tireoide, aumentando o  $T_4$  e o  $T_3$  reverso, além de diminuir o  $T_3$ .



## PRECAUÇÕES

1. Suspender o medicamento caso esteja induzindo depressão.
2. Avaliar a relação risco-benefício de seu uso em pacientes que tenham problemas físicos, como insuficiência cardíaca, depressão, asma brônquica, ou problemas circulatórios periféricos.
3. A retirada deve ser gradual, para que não ocorra rebote dos sintomas para os quais o propranolol estava sendo utilizado. Exacerbações de quadros de angina também foram relatadas em casos de retirada abrupta do fármaco.

## REFERÊNCIAS

1. Lader M. Beta-adrenoceptor antagonists in neuropsychiatry: an update. J Clin Psychiatry. 1988;49(6):213-23. PMID [2897959]
2. Kampman KM, Volpicelli JR, Mulvaney F, Alterman AI, Cornish J, Gariti P, et al. Effectiveness of propranolol for cocaine dependence treatment may depend on cocaine withdrawal symptom severity. Drug Alcohol Depend. 2001;63(1):69-78. PMID [11297832]
3. Lima AR, Bacalchuk J, Barnes TR, Soares-Weiser K. Central action beta-blockers



versus placebo for neuroleptic-induced acute akathisia. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(4):CD001946. PMID [15495022]

4. Metzger WS, Paige SR, Newton JE. Inefficacy of propranolol in attenuation of drug-induced parkinsonian tremor. *Mov Disord*. 1993;8(1):43-6. PMID [8093548]

5. Silver JM, Yudofsky SC, Slater JA, Gold RK, Stryer BL, Williams DT, et al. Propranolol treatment of chronically hospitalized aggressive patients. *Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999;11(3):328-35. PMID [10440008]

6. Fleminger S, Greenwood RJ, Oliver DL. Pharmacological management for agitation and aggression in people with acquired brain injury. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(4):CD003299. PMID [17054165]

7. Smith MT, Livingstone I, Eadie MJ, Hooper WD, Triggs EJ. Chronic propranolol administration during pregnancy. Maternal pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983;25(4):481-90. PMID [6653642]

8. Pfaffenrath V, Rehm M. Migraine in pregnancy: what are the safest treatment options? *Drug Saf*. 1998;19(5):383-8. PMID [9825951]

9. Paran E, Holzberg G, Mazor M, Zmora E, Insler V. Beta-adrenergic blocking agents in the treatment of pregnancy-induced hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1995;33(2):119-23. PMID [7757311]



**QUETIAPINA**



**QUEROPAX**  
25 mg



**QUEROPAX**  
100 mg



**QUETROS**  
25 mg



**QUETROS**  
100 mg



**SEROQUEL**  
25 mg



**SEROQUEL XRO**  
50 mg



**SEROQUEL**  
100 mg



**SEROQUEL**  
200 mg



**SEROQUEL XRO**  
200 mg



**SEROQUEL XRO**  
300 mg



**SEROQUEL**  
300 mg

## **DUOQUEL (LAB. WYETH)**

- ▶ Caixas com 10, 14, 15, 20, 28 ou 30 comprimidos de 25, 100 ou 200 mg.

## **FUMARATO DE QUETIAPINA (LAB. ACHÉ, ACTAVIS, BIOSINTÉTICA)**

- ▶ Caixas com 15 comprimidos de 25 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 100 ou 200 mg.

## **FUMARATO DE QUETIAPINA (LAB. ACTAVIS)**

► Caixas com 30 comprimidos de 25 mg.

## **FUMARATO DE QUETIAPINA (LAB. CRISTÁLIA)**

- ▶ Caixas com 14 ou 28 comprimidos de 25, 100 ou 200 mg;
- ▶ caixas com 200 comprimidos de 25, 100 ou 200 mg (uso hospitalar).

## **FUMARATO DE QUETIAPINA (LAB. EMS)**

- ▶ Caixas com 14 ou 30 comprimidos de 25 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 100, 200 ou 300 mg.



## **FUMARATO DE QUETIAPINA (LAB. GEOLAB)**

- ▶ Caixas com 14, 15, 28 ou 30 comprimidos de 25, 100 ou 200 mg;
- ▶ caixas com 100 e 500 comprimidos de 25, 100 ou 200 mg (uso hospitalar).

## **FUMARATO DE QUETIAPINA (LAB. GERMED)**

- ▶ Caixas com 14 ou 30 comprimidos de 25 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 100 ou 200 mg.

## **FUMARATO DE QUETIAPINA (LAB. GLAXO-SMITH-KLINE)**

► Caixas com 7, 10, 14, 20, 28 ou 30 comprimidos de 25, 100 ou 200 mg.

## **FUMARATO DE QUETIAPINA (LAB. LEGRAND)**

- ▶ Caixas com 14 comprimidos de 25 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 100 ou 200 mg.

## **FUMARATO DE QUETIAPINA (LAB. NOVA QUÍMICA)**

- ▶ Caixas com 14 comprimidos de 25 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 100, 200 ou 300 mg.

## **FUMARATO DE QUETIAPINA (LAB. SANDOZ)**

- ▶ Caixas com 14 comprimidos de 25 mg;
- ▶ caixas com 28 comprimidos de 100 ou 200 mg.

## **FUMARATO DE QUETIAPINA (LAB. TEUTO)**

- ▶ Caixas com 14 ou 28 comprimidos de 25 mg;
- ▶ caixas com 28 comprimidos de 100 ou 200 mg;
- ▶ caixas com 280 comprimidos de 25, 100 ou 200 mg (uso hospitalar).

## **KITAPEN (LAB. ACTAVIS)**

- ▶ Caixas com 7, 15 ou 30 comprimidos de 25, 100 ou 200 mg;
- ▶ caixas com 60 comprimidos de 100 ou 200 mg.



## **NEOTIAPIM (LAB. SANDOZ)**

► Caixas com 14 ou 30 comprimidos de 25, 100 ou 200 mg.

## **NEUROQUEL (LAB. EMS)**

► Caixas com 30 comprimidos de 300 mg.

## **QUEOPINE (LAB. GLAXO-SMITH-KLINE)**

► Caixas com 7, 10, 14, 20, 28 ou 30 comprimidos de 25, 100 ou 200 mg.

## **QUEROK (LAB. LEGRAND)**

- ▶ Caixas com 14, 30 ou 60 comprimidos de 25 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 100, 200 ou 300 mg.

## **QUEROPAX (LAB. EMS)**

- ▶ Caixas com 14 ou 30 comprimidos de 25 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 100, 200 ou 300 mg.

## **QUETIBUX (LAB. GEOLAB)**

- ▶ Caixas com 14, 15, 28 ou 30 comprimidos de 25, 100 ou 200 mg;
- ▶ caixas com 100 ou 500 comprimidos de 25, 100 ou 200 mg (uso hospitalar).

## **QUETIEL (LAB. GERMED)**

- ▶ Caixas com 14 comprimidos de 25 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 100 ou 200 mg.

## **QUETIPIN (LAB. CRISTÁLIA)**

- ▶ Caixas com 14 ou 28 comprimidos de 25, 100 ou 200 mg;
- ▶ caixas com 200 comprimidos de 25, 100 ou 200 mg (uso hospitalar).



## **QUETROS (LAB. ACHÉ)**

- ▶ Caixas com 15 ou 30 comprimidos de 25 ou 100 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 200 mg.

## **SEROQUEL (LAB. ASTRAZENECA)**

- ▶ Caixas com 14 comprimidos de 25 mg;
- ▶ caixas com 14 ou 28 comprimidos de 100, 200 ou 300 mg.

## SEROQUEL XRO (LAB. ASTRAZENECA)

► Caixas com 10, 30 ou 60 comprimidos de 50, 200, 300 ou 400 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A quetiapina é um APA. Após a administração oral, ocorre absorção rápida e completa, atingindo o pico de concentração sérica entre 1,2 e 1,8 hora. A biodisponibilidade não é afetada de forma significativa pela ingestão de alimentos, ligando-se a proteínas plasmáticas em 83%. É metabolizada no fígado pelo sistema do citocromo **CYP3A4**. Aparentemente, seus metabólitos não são ativos, embora sejam fracos inibidores dos CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4. Sua meia-vida de eliminação é de aproximadamente 7 a 12 horas. Menos de 5% da dose administrada VO é excretada de forma inalterada. A excreção ocorre pelas vias renal (73%) e fecal (21%). A depuração plasmática média da quetiapina é reduzida em aproximadamente 25% em pessoas com prejuízo da função hepática.<sup>1</sup>

A quetiapina é um fármaco aprovado para o tratamento da esquizofrenia em adultos<sup>2</sup> e em adolescentes (maiores de 13 anos). Há algumas evidências de que seja mais eficaz no tratamento dos sintomas depressivos de quadros de esquizofrenia e de outros transtornos psicóticos, além de exercer atividade antipsicótica. A quetiapina está aprovada atualmente para uso como monoterapia ou adjuvante no tratamento de episódios de mania e como monoterapia de depressão bipolar.<sup>3-5</sup> Uma metanálise incluindo 5 ECRs sugere que o uso da quetiapina no tratamento da depressão unipolar e da distímia, apesar de eficaz na redução de sintomas, está associado a maior ocorrência de eventos adversos, como sedação.<sup>6</sup> A eficácia da quetiapina também tem sido testada em um grande número de transtornos psiquiátricos, em associação com outros medicamentos ou em monoterapia: TAG, TOC refratário, TEPT, tratamento dos sintomas de *delirium*, dependência de álcool, dependência de cocaína, anorexia nervosa, transtorno da conduta em adolescentes, sintomas psicóticos em pacientes com DP e como adjuvante na diminuição da agressividade relacionada ao TOD comórbido ao TDAH.

A quetiapina pode produzir hipotensão ortostática em cerca de 7% dos pacientes, e 1% apresentar síncope com um aumento muito rápido da dosagem. Assim, o tratamento para

pacientes em ambiente ambulatorial deve ser **iniciado com 50 a 100 mg/dia** com **aumentos de 100 mg/dia** objetivando atingir uma dose de **400 a 800 mg/dia** ao fim da **segunda semana** de tratamento. No caso de pacientes internados, iniciar com 100 mg e adotar aumentos mais agressivos de 100 a 200 mg/dia com o objetivo de chegar à dose de 400 a 800 mg/dia por volta do sexto dia de tratamento para pacientes com esquizofrenia ou TB. Ajustes após a dose-alvo inicial devem respeitar um intervalo de pelo menos 2 dias, pois esse é o tempo necessário para que os níveis plasmáticos do fármaco atinjam um novo estado de equilíbrio. Recomenda-se manter sob observação possíveis quedas da PA ortostática. Dosagens de 400 mg ou mais tendem a acarretar muita sonolência, o que pode ser um aspecto limitante ao tratamento. Quando comparada a outros APAs, em revisão de 21 ECRs, evidenciou-se que a quetiapina apresentou menor incidência de transtornos do movimento, menor ganho de peso e menor elevação da glicose sérica, menor elevação de prolactina, no entanto, maior prolongamento QT no ECG e maior elevação de colesterol em comparação à olanzapina; bem como, menor incidência de transtornos do movimento, menor aumento da prolactina e maior elevação do colesterol que a risperidona. Todavia, produziu mais sedação, mais ganho de peso e maior aumento do colesterol que a ziprasidona.<sup>2</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A quetiapina é um AP de **alta afinidade com os receptores 5-HT<sub>2A</sub>** e **afinidade relativamente menor com os receptores D<sub>2</sub> e D<sub>1</sub>** se comparada aos agentes APs-padrão, e também apresenta alta afinidade com os receptores D<sub>4</sub>. O bloqueio dos receptores D<sub>2</sub>, além de ser menor que o produzido por outros APs, tem meia-vida de ocupação de 10 horas. Já o bloqueio de receptores 5-HT<sub>2A</sub>, verificado no **córtex frontal**, tem meia-vida de ocupação do receptor mais prolongada, de 27 horas. Além disso, apresenta **afinidade baixa** com receptores **histaminérgicos e α1-adrenérgicos** (o que pode explicar efeitos de **sonolência** e **hipotensão**, respectivamente) e **afinidade mais baixa** com receptores α2-adrenérgicos e receptores de **serotonina 5-HT<sub>1A</sub>**. Não apresenta afinidade significativa com receptores muscarínicos colinérgicos ou BZDs. A quetiapina apresenta **seletividade** pelo sistema **mesolímbico**, com baixa incidência de ECEs e distonia aguda, **não** elevando os níveis de prolactina no plasma.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* boca seca, constipação, dispepsia, elevação dos níveis de triglicerídeos séricos, elevação do colesterol total, aumento de peso, hipotensão, sonolência, tontura.

*Menos comuns:* alteração de enzimas hepáticas, aumento do apetite, astenia, confusão mental, convulsão, disartria, disfagia, distonia aguda, dor abdominal, edema periférico, elevação da glicemia, elevação da prolactina, eosinofilia, faringite, galactorreia, irritabilidade, letargia, leucopenia e neutropenia, hipotensão ortostática, hipotireoidismo, pesadelos, priapismo, rigidez muscular, rinite, síncope, síndrome das pernas inquietas, SNM, sintomas obsessivo-compulsivos, ECEs, taquicardia sinusal reversível, visão borrada.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ esquizofrenia em adultos e adolescentes (> 13 anos);
- ▶ mania aguda em adultos, crianças e adolescentes (> 10 anos; monoterapia ou em conjunto com lítio ou AVP);
- ▶ depressão bipolar em adultos (monoterapia);
- ▶ manutenção no TB em adultos associada a lítio ou AVP.

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ sintomas depressivos da esquizofrenia;
- ▶ TDM (adjuvante e monoterapia);
- ▶ TAG;
- ▶ adjuvante no tratamento de TOC refratário;
- ▶ adjuvante no tratamento de TEPT;
- ▶ *delirium*;

- ▶ anorexia nervosa;
- ▶ sintomas externalizantes em crianças e adolescentes;
- ▶ transtorno de Tourette;
- ▶ sintomas psicóticos em pacientes com DP.



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade ao medicamento.



## INTOXICAÇÃO

Doses de 30 g de quetiapina foram ingeridas, com sobrevivência e recuperação completa. Os sintomas apresentados foram sonolência, sedação, taquicardia, prolongamento de QT, hipotensão e hiperglicemia. Há um relato de morte após a ingestão de 13,6 g de quetiapina. Não existe antídoto específico. Em casos de intoxicação grave, nos quais o paciente tenha ingerido concomitantemente outros fármacos, devem ser instituídos cuidados intensivos, monitoramento e medidas de suporte ventilatório e cardiocirculatório. O uso de adrenalina ou dopamina deve ser evitado, pois a estimulação  $\beta$  pode piorar a hipotensão associada ao bloqueio  $\alpha$  induzido pela quetiapina.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Não foram detectadas malformações em estudos com humanos publicados até o momento (um com 21 pacientes, outro com 36, além de 7 relatos de caso). Efeitos não teratogênicos associados ao uso de APs durante a gestação levaram a FDA a incluir um alerta para o uso durante o terceiro trimestre, que esteve associado a ECEs e de abstinência. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Informações limitadas indicam que doses de até 400 mg produzem baixos níveis de quetiapina no leite materno – estima-se que os recém-nascidos recebam entre 0,09 e 0,43% da dose materna ajustada para o peso. Apesar dos estudos já realizados, ainda não há confirmação da segurança de uso durante a lactação.



## **CRIANÇAS**

A quetiapina está aprovada pela FDA para o uso a partir dos 10 anos de idade em episódio maníaco do TB e a partir dos 13 anos para esquizofrenia.

## IDOSOS

Uma análise que incluiu 17 ensaios controlados por placebo identificou aumento de mortalidade associado ao uso de APAs (entre eles a quetiapina) em idosos com psicose relacionada a quadros demenciais, de modo que esse fármaco não está aprovado para tal uso pela FDA. A depuração da quetiapina em idosos é de 30 a 50% menor que em adultos saudáveis. A dose inicial deve ser de 25 mg/dia, com elevação de 25 a 50 mg/dia, e a dose final deve ser menor que em pacientes jovens. A hipotensão ortostática é mais comum em idosos; por isso, deve-se ter cuidado ao usá-la nessa faixa etária.



## LABORATÓRIO

Modificações no ECG, nos níveis dos hormônios tireoidianos e de enzimas hepáticas costumam ser clinicamente pouco significativas. As elevações de TGP/ALT são leves, reversíveis e transitórias e retornam aos níveis normais em poucas semanas, mesmo com o uso continuado. O emprego de quetiapina pode alterar teste de *screening* de urina, mostrando resultado falso-positivo para a presença de metadona.



## PRECAUÇÕES

1. Recomenda-se o ajuste das doses de quetiapina em caso de administração concomitante de algum dos seguintes agentes: fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, rifampicina.
2. Há relatos de catarata induzida por quetiapina em animais. Como precaução, recomenda-se exame oftalmológico a cada 6 meses nos pacientes sob terapia com quetiapina.
3. Monitorar os níveis de glicemia, triglicerídeos e colesterol.

## REFERÊNCIAS

1. Copolov DL, Link CG, Kowalczyk B. A multicentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204,636, 'Seroquel') and haloperidol in schizophrenia. *Psychol Med*. 2000;30(1):95-105. PMID [10722180]
2. Asmal L, Flegar SJ, Wang J, Rummel-Kluge C, Komossa K, Leucht S. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11:CD006625. PMID [24249315]
3. Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, Cutler AJ, McCoy R, Wilson E, Mullen J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry*. 2005;162(7):1351-60. PMID [15994719]
4. Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry*. 2010;71(2):150-62. PMID [20122369]
5. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry*. 2010;71(2):163-74. PMID [20122366]
6. Komossa K, Depping AM, Gaudchau A, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12):CD008121. PMID [21154393]



# RAMELTEON

## **ROZEREM (LAB. TAKEDA PHARMACEUTICALS)**

► Caixas com 30, 100 ou 500 comprimidos de 8 mg.

Obs.: Não comercializado no Brasil.



## **FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR**

O ramelteon é absorvido rapidamente após a administração oral, atinge pico de concentração plasmática em 45 minutos (variando de 30 a 90 minutos) e apresenta meia-vida de 1,2 hora. É primeiramente metabolizado por oxidação, sendo transformado em derivados carbonil e hidroxil, e, depois, por glicuronidação.<sup>1</sup> É metabolizado no fígado principalmente via citocromo P450 (CYP) 1A2.<sup>1</sup> A maior parte do medicamento é excretada pela urina.

Sua eficácia, segurança e dose-resposta foram avaliadas em diversos ensaios clínicos, tendo sido observado que o ramelteon propicia redução da latência para o início do sono e aumento do tempo total de sono.<sup>1-4</sup> Em pacientes com insônia crônica, foi observada a redução da latência para o início do sono após administração oral de 8 mg de ramelteon 30 minutos antes de deitar para dormir à noite.<sup>2-4</sup> Não apresenta efeito residual no dia seguinte.

O ramelteon também vem sendo utilizado associado a estabilizadores do humor no TB para o tratamento da insônia, embora as vantagens dessa associação não estejam bem estabelecidas. Em um estudo, o fármaco foi avaliado por 24 semanas como tratamento adjuvante em pacientes com TB eutímicos e com queixas de insônia, evidenciando que os pacientes que receberam ramelteon apresentaram significativamente menor taxa de recaída e maior tempo de permanência no estudo em relação ao grupo placebo.<sup>5</sup> No

entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação à insônia. Em outro estudo, que avaliou pacientes com TB tipo I e insônia, o ramelteon não foi superior ao placebo na melhora da insônia e dos sintomas de mania, mas observou-se melhora na sintomatologia depressiva.<sup>6</sup>

Além disso, o papel do ramelteon para prevenção de *delirium* em idosos vem sendo avaliado, e evidenciou-se menor incidência de desenvolvimento do quadro nos pacientes que fizeram uso do medicamento em um estudo.<sup>7</sup> No entanto, mais estudos são necessários para indicar seu uso nessa situação.

Recomenda-se a utilização de 8 mg de ramelteon 30 minutos antes de deitar. Os alimentos podem retardar a absorção e, conseqüentemente, o início de ação do medicamento. Dessa forma, não deve ser ingerido próximo ao horário das refeições.<sup>1</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O ramelteon é um agonista dos receptores da melatonina com ação seletiva em MT<sub>1</sub> e MT<sub>2</sub>.<sup>1</sup> Esses receptores são localizados no núcleo supraquiasmático e têm sido relacionados à regulação do sono e do ciclo sono-vigília.

Como não há ação sobre os receptores BZDs, o ramelteon não é associado com potencial de abuso, insônia de rebote, alterações cognitivas, déficit motor<sup>1</sup> ou exacerbação de problemas como DPOC.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* cefaleia, sonolência, tontura, fadiga, náusea.

*Menos comuns:* anafilaxia, angioedema, boca seca, dispepsia, dor abdominal, dor faringolaríngea, exacerbação da insônia, sonhos vívidos.<sup>5</sup>



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ insônia inicial.<sup>1-4</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ prevenção de *delirium* em idosos;
- ▶ tratamento adjuvante no TB.



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTAS**

- ▶ Hipersensibilidade ao fármaco;
- ▶ em associação com fluvoxamina;<sup>1</sup>
- ▶ insuficiência hepática grave.<sup>1</sup>

## RELATIVAS

- ▶ Insuficiência hepática moderada;
- ▶ apneia do sono grave.<sup>8</sup>



## INTOXICAÇÃO

O uso de doses de até 20 vezes a recomendada não gerou comprometimento motor ou cognitivo.<sup>1</sup>



## SITUAÇÕES ESPECIAIS



## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

O ramelteon não deve ser utilizado na gravidez nem durante a amamentação, pois são necessários mais estudos para determinar os efeitos nessa população. Categoria C da FDA.<sup>8</sup>

## **CRIANÇAS**

A segurança não está estabelecida.

## IDOSOS

Estudos não apontam diferenças de eficácia e segurança no uso do ramelteon em idosos ou adultos mais jovens.<sup>1,8</sup> Geralmente, esse medicamento não é tão associado a quadros confusionais e alterações de memória quanto os BZDs, além de não causar tanta hipotensão ortostática quanto a trazodona, mostrando-se uma boa opção para uso nessa faixa etária. A depuração do ramelteon pode estar reduzida nessa população.



## LABORATÓRIO

Foi observado aumento dos níveis de prolactina e redução dos níveis de testosterona, podendo causar alterações no sistema reprodutivo.<sup>9</sup>



## PRECAUÇÕES

1. Como os receptores MT<sub>1</sub> e MT<sub>2</sub> não estão localizados unicamente no núcleo supraquiasmático e também não regulam apenas o ritmo circadiano, efeitos adicionais via esses receptores podem ser esperados, como no controle vasomotor cerebral, na imunomodulação e no sistema hormonal.<sup>1</sup>
2. Recomenda-se evitar o uso de agentes melatonérgicos a indivíduos com doença autoimune.<sup>8</sup>
3. É necessário cuidado ao associar o ramelteon a fármacos inibidores do CYP.<sup>1</sup> O ramelteon não deve ser usado em associação com a fluvoxamina.
4. Recomenda-se evitar a ingestão concomitante de álcool.<sup>1,8</sup>
5. É desaconselhado o uso de agonistas melatonérgicos em indivíduos com DP.
6. A insônia pode ser a manifestação de uma doença clínica ou psiquiátrica subjacente, o que deve ser avaliado antes do início do tratamento. Ficar especialmente atento a insônias que persistam por mais de 7 a 10 dias após o

início do tratamento.<sup>8</sup>

7. Apesar de raros, existem relatos de caso relacionando o uso de ramelteon à ocorrência de comportamentos e atividades atípicos durante o sono, tais como dirigir e alimentar-se.<sup>6</sup>
8. Pacientes que dirigem ou operam máquinas perigosas devem ser alertados sobre a sonolência produzida pelo medicamento.<sup>8</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Simpson D, Curran MP. Ramelteon. A review of its use in insomnia. *Drugs*. 2008;68(13):1901-19. PMID [18729542]
2. Erman M, Seiden D, Zammit G, Sainati S, Zhang J. An efficacy, safety and dose-response study of ramelteon in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med*. 2006;7(1):17-24. PMID [21955196]
3. Mayer G, Wang-Weigand S, Roth-Schechter B, Lehmann R, Staner C, Partinen M. Efficacy and safety of 6-month nightly ramelteon administration in adults with chronic primary insomnia. *Sleep*. 2009;32(3):351-60. PMID [19294905]
4. Richardson GS, Zammit G, Wang-Weigand S, Zhang J. Safety and subjective sleep effects of ramelteon administration in adults and older adults with chronic primary insomnia: a 1-year, open-label study. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(4):467-76. PMID [19284927]
5. Norris ER, Karen B, Correll JR, Zemanek KJ, Lerman J, Primelo RA, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adjunctive ramelteon for the treatment of insomnia and mood stability in patients with euthymic bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2013;144(1-2):141-7. PMID [22963894]
6. McElroy SL, Winstanley EL, Martens B, Patel NC, Mori N, Moeller D, et al. A randomized, placebo-controlled study of adjunctive ramelteon in ambulatory bipolar I disorder with manic symptoms and sleep disturbance. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011;26(1):48-53. PMID [20861739]
7. Mata K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Odawara T, Usui C, et al. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(4):397-403. PMID [24554232]
8. DailyMed [Internet]. Ramelteon [capturado em abr 2014]. Disponível em: <http://dailymed.nlm.nih.gov>.
9. Richardon G, Wang-Weigand S. Effects of long-term exposure to ramelteon, a melatonin receptor agonist, on endocrine function in adults with chronic insomnia. *Hum*

Psychopharmacol Clin Exp. 2009;24(2):103-11. PMID [19090503]



**REBOXETINA**



**PROLIFT**

4 mg

## **PROLIFT (LAB. PFIZER)**

► Caixas com 20 comprimidos sulcados de 4 mg.



### **FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR**

A reboxetina é considerada um ISRN derivado da viloxazina. É rapidamente absorvida por VO, atingindo o pico de concentração sérica em até 2 horas. Sua meia-vida é de 13 horas. Liga-se às proteínas plasmáticas em taxa de 97% (particularmente à fração  $\alpha 1$  da glicoproteína) e pode interagir com agentes com alta afinidade por essa fração, como dipiridamol, propranolol, metadona, imipramina, clorpromazina e anestésicos locais. A reboxetina é metabolizada pela isoenzima CYP3A4 e induz de forma fraca as isoenzimas CYP3A4 e 2D6, tendo, portanto, baixo potencial de interação com outros medicamentos. Sua excreção é principalmente renal.<sup>1</sup>

A reboxetina recebeu indicação para TDM, mas novas análises têm questionado sua eficácia como antidepressivo. Uma metanálise demonstrou que ela é superior ao placebo e tão eficaz quanto ADTs, ISRSs e inibidores duplos da recaptação de serotonina e noradrenalina no tratamento do TDM.<sup>2</sup> Outra metanálise demonstrou que a reboxetina é tão eficaz quanto os ISRSs no tratamento do TDM, mas apresenta um perfil de eventos adversos menos favorável. Pacientes tratados com ISRSs apresentaram mais náusea, hipersonia e fadiga, ao passo que pacientes tratados com reboxetina apresentaram mais constipação, retenção urinária e insônia.<sup>3</sup>

A eficácia da reboxetina vem sendo contestada em estudos mais recentes. Uma metanálise que comparou 12 antidepressivos de nova geração evidenciou que ela foi significativamente menos eficaz que os outros antidepressivos no tratamento do TDM.<sup>4</sup> Outra metanálise, que incluiu estudos publicados e não publicados, concluiu não haver diferença entre os pacientes que receberam reboxetina ou que receberam placebo e que a reboxetina também apresentou mais reações adversas, podendo ser potencialmente prejudicial. Teriam sido omitidos estudos com resultados desfavoráveis nas primeiras publicações.<sup>5</sup>

Como apresenta meia-vida intermediária, pode ser administrada em 1 ou 2 tomadas diárias. As doses utilizadas variam de 4 a 12 mg/dia, sendo as de 8 a 10 mg/dia as mais

habituais. A dose inicial, em adultos, é de 8 mg, dividida em 2 tomadas diárias (pode-se tentar o uso em dose única). Se o paciente não apresentar melhora em 3 a 4 semanas, pode-se aumentar para 10 mg/dia (dose máxima). Fazer ajuste de dosagem em pacientes idosos ou com IR grave (iniciar com 2 mg 2 vezes ao dia, chegando a 6 mg/dia, se necessário). Não foram observados sintomas de retirada após descontinuação abrupta da reboxetina. Se possível, realizar a retirada da reboxetina de forma gradual (diminuir de 2 a 4 mg por semana).



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A reboxetina é um ISRN com fraca afinidade por sítios de captação de serotonina e dopamina e pequena afinidade, não significativa, por receptores muscarínicos e adrenérgicos.<sup>1</sup> Pela inibição da recaptação da noradrenalina, a reboxetina causa aumento agudo das concentrações sinápticas desse neurotransmissor, seguido de *down-regulation* e dessensibilização de receptores  $\beta$ -adrenérgicos e  $\alpha$ -adrenérgicos, em conjunto a aumento na sensibilidade dos receptores  $\alpha_1$  pós-sinápticos.<sup>1</sup> Não apresenta interferências substanciais no ECG, embora possa causar hipotensão e parece ter uma incidência de efeitos colaterais sexuais menor quando comparada aos ISRSs. Apesar da ausência de efeitos mediados por receptores muscarínicos, os IRNs podem apresentar alguns efeitos adversos parecidos com aqueles ocasionados pelos anticolinérgicos (p. ex., retenção urinária).



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* boca seca, cefaleia, constipação, hipotensão, insônia, sudorese, tremor, visão turva.

*Menos comuns:* agitação, convulsão, dor abdominal, dor testicular, diarreia, DE, extrassístoles, extremidades frias, fadiga, hesitação urinária, hipertensão arterial,



hiponatremia, impotência, inquietude, irritabilidade, náuseas, parestesias, pensamentos suicidas, retenção urinária, sedação, sonolência, taquicardia, vertigem.



## INDICAÇÕES

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ TDM;<sup>2-4</sup>
- ▶ TP;<sup>6</sup>
- ▶ associada aos ISRSs em depressões refratárias;<sup>7,8</sup>
- ▶ TDAH em crianças e adolescentes;<sup>9</sup>
- ▶ narcolepsia e catalepsia;
- ▶ depressão em pacientes com DP;<sup>10</sup>
- ▶ TEPT relacionado a acidentes automobilísticos;
- ▶ bulimia nervosa;
- ▶ transtorno da compulsão alimentar em obesos;
- ▶ ganho de peso por olanzapina em indivíduos com esquizofrenia;
- ▶ síndrome de abstinência de anfetaminas;
- ▶ dependência de cocaína.



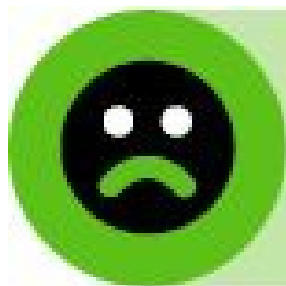
## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTAS**

- ▶ Hipersensibilidade ao fármaco ou a qualquer componente da fórmula;
- ▶ uso concomitante de IMAO ou até 2 semanas do início da reboxetina;
- ▶ convulsões;
- ▶ hipertireoidismo.

## RELATIVA

- Patologias cardíacas e circulatórias (risco de hipotensão).



### INTOXICAÇÃO

A reboxetina foi administrada em doses maiores que as recomendadas (de 12 a 20 mg/dia) por períodos que variaram de alguns dias a algumas semanas durante estudos clínicos. Os eventos adversos relatados foram hipotensão ortostática, ansiedade e HAS. Foram relatados 2 casos de intoxicação com doses de até 52 mg por paciente. Não se observaram eventos adversos importantes. No caso de doses tóxicas, recomenda-se monitoração da função cardíaca, dos sinais vitais e medidas de suporte.



### SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Estudos com animais não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal ou ao parto. Não foram realizados estudos adequados e bem controlados com mulheres grávidas. Entretanto, dados de segurança pós-comercialização de uma quantidade limitada de casos indicaram que o uso da reboxetina durante a gravidez não esteve associado a riscos à saúde do feto ou do recém-nascido.

## **LACTAÇÃO**

A reboxetina é excretada no leite materno. O nível esperado de substância ativa transferida pelo leite materno é baixo, mas não há informações suficientes para excluir risco ao lactente.

## **CRIANÇAS**

A reboxetina não tem aprovação da FDA para uso nessa faixa etária; entretanto, estudos com crianças e adolescentes com TDAH demonstraram que ela se mostrou eficaz e bem tolerada nessa população.

## IDOSOS

Já foi utilizada em idosos sem apresentar problemas. Entretanto, deve-se ter cuidado, pois pode causar hipotensão. Existem algumas evidências de aumento dos níveis plasmáticos em idosos, recomendando-se, portanto, o uso de doses menores.



## LABORATÓRIO

A reboxetina não é cardiotóxica, não havendo evidências de mudança nos sinais vitais ou nas medidas rotineiras de laboratório.



## PRECAUÇÕES

1. Em casos de insuficiência hepática grave, há aumento da meia-vida e dos níveis plasmáticos da reboxetina; aconselha-se ajuste da dose.
2. Recomendam-se cuidados em casos de IR grave e em idosos debilitados.
3. Devido ao relato de alguns casos raros de convulsões, a administração da reboxetina deve ser acompanhada de estrita monitoração em pacientes com antecedentes de transtornos convulsivos.
4. Deve-se supervisionar rigorosamente pacientes com retenção urinária e glaucoma.
5. Acima da dose recomendada, observou-se hipotensão ortostática com maior frequência. Deve-se ter cuidado especial ao administrar a reboxetina associada a outros medicamentos de conhecida ação hipotensora.

## REFERÊNCIAS

1. Dostert P, Benedetti MS, Poggesi I. Review of the pharmacokinetics and metabolism of reboxetine, a selective noradrenaline reuptake inhibitor. Eur-Neuropsychopharmacol. 1997;7(Suppl1):23-35. PMID [9169308]

2. Papakostas GI, Nelson JC, Kasper S, Moller HJ. A meta-analysis of clinical trials comparing reboxetine, a norepinephrine inhibitor, with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorders. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18(2):122-7. PMID [17719752]
3. Chuluunkhuu G, Nakahara N, Yanagisawa S, Kamae I. The efficacy of reboxetine as an antidepressant, meta-analysis of both continuous (mean HAM-D score) and dichotomous (response rate) outcomes. *Kobe J Med Sci.* 2008; 54(2):147-58. PMID [18772616]
4. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2009;28; 373(9665):746-58. PMID [19185342]
5. Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, Härter M, Kromp M, Kaiser T, et al. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ.* 2010; 341:c4737. PMID [20940209]
6. Versiani M, Cassano G, Perugi G, Benedetti A, Mastalli L, Nardi A, et al. Reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor, is an effective and well-tolerated treatment for panic disorder. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(1):31-7. PMID [11838623]
7. López-Munõz F, Alamo C, Rubio G, Garcia-Garcia P, Pardo A. Reboxetine combination in treatment-resistant depression to selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacopsychiatry.* 2007;40(1):14-9. PMID [17327955]
8. Arabgol F, Panaghi L, Hebrani P. Reboxetine versus methylphenidate in treatment of children and adolescents with attention deficit-hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2008;18(1):53-9. PMID [18563471]
9. Riahi F, Tehrani-Doost M, Shahrivar Z, Alaghband-Rad J. Efficacy of reboxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Hum Psychopharmacol.* 2010;25(7-8):570-6. PMID [21312292]
10. Sepede G, Corbo M, Fiori F, Martinotti G. Reboxetine in clinical practice: a review. *Clin Ter.* 2012;163(4):e255-62. PMID [23007832]





**RILUZOL**

**RILOTOL (LAB. TKS)**

► Caixas com 28 ou 30 comprimidos de 50 mg.

## **RILUTEK (LAB. SANOFI-AVENTIS)**

► Caixas com 56 comprimidos de 50 mg.

## **RILUZOL (LAB. CRISTÁLIA)**

► Caixas com 56 comprimidos de 50 mg.

## **RILUZOL (LAB. GERMED FARMACÊUTICA, SANDOZ DO BRASIL)**

► Caixas com 60 comprimidos de 50 mg.

## **RILUZOL (LAB. TKS)**

► Caixas com 30 comprimidos de 50 mg.

## **TEKZOR (LAB. GERMED FARMACÊUTICA)**

► Caixas com 60 comprimidos de 50 mg.



### **FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR**

O riluzol, ou 2-amino-6-trifluorometoxibenzotiazol, é um fármaco neuroprotetor com propriedades anticonvulsivantes; atualmente, é o único medicamento aprovado para o tratamento da ELA.<sup>1</sup> Para essa patologia, o medicamento aumenta a sobrevida (em poucos meses) e o tempo sem traqueostomia.<sup>1</sup> Seu uso em outras condições neurológicas e psiquiátricas é considerado experimental. Apresenta propriedades de modulação glutamatérgica, antiepiléptica e neuroprotetora, as quais o tornam um candidato promissor para o tratamento de transtornos de ansiedade e do humor.<sup>2</sup>

Após ingerido, o pico de concentração do riluzol ocorre em torno de 90 minutos, sendo a  $C_{máx}$  de 214 ng/mL após uma dose oral única de 50 mg. Sua biodisponibilidade é em torno de 60% (30 a 100%), e sua ligação a proteínas plasmáticas é de 97,5%. O riluzol é extensamente metabolizado no fígado por glicuronidação e hidroxilação pela isoenzima CYP1A2, resultando em metabólitos inativos. Cerca de 85 a 90% de uma dose oral única de 50 mg é eliminada pela urina nas primeiras 24 horas. Quase todos os seus metabólitos são excretados pela urina, sendo menos de 10% eliminados pelas fezes. Ainda não se sabe se ele é excretado no leite humano. Sua meia-vida é de 12 a 14 horas.<sup>1</sup>

Estudos abertos e ECRs duplos-cegos têm demonstrado resultados positivos do riluzol no TAG,<sup>3</sup> em quadros resistentes de depressão,<sup>4</sup> no TOC,<sup>5,6</sup> na depressão bipolar,<sup>7</sup> em alguns transtornos do espectro obsessivo-compulsivo, na esquizofrenia<sup>8</sup> e na irritabilidade em crianças com TEA;<sup>9</sup> na maioria das vezes, no entanto, o uso foi como adjuvante, associado a outros medicamentos. Por esses motivos, os resultados do riluzol no tratamento de transtornos psiquiátricos ainda são muito preliminares, exigindo prudência na interpretação dos achados.

A dose para ELA é de 100 mg/dia, divididos em 2 tomadas. Entretanto, nos estudos para transtornos psiquiátricos, as doses médias variam entre 100 e 200 mg/dia (doses não aprovadas/experimentais). O riluzol deve ser administrado pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após as refeições, para evitar a diminuição de sua biodisponibilidade,

associada à ingestão de alimentos. Ainda não está definida a dose ótima, uma vez que alguns efeitos adversos gastrintestinais e hepatotóxicos são dose-dependentes e que a dose usada nos estudos iniciais para transtornos psiquiátricos é maior do que para ELA.<sup>1</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O riluzol foi inicialmente desenvolvido como anticonvulsivante, embora nunca tenha sido liberado pela FDA para esse uso. Em virtude de sua atividade neuroprotetora, contudo, ele tem sido investigado para uma série de outras patologias. Uma hipótese contemporânea postula que prejuízos na resiliência e na plasticidade celular podem ocorrer em pacientes com quadros graves e recorrentes de transtornos do humor (uni e bipolar). Esses prejuízos podem ocasionar atrofia neuronal em circuitos importantes que medeiam atividades prazerosas, emoções, comportamento motor, cognição, etc. Assim, transtornos do humor graves estão cada vez mais sendo vistos como perturbações das sinapses e dos circuitos, em vez de simples consequências de alterações de neurotransmissão.

Muitos mecanismos podem resultar em prejuízo da resiliência e da neuroplasticidade celular, entre eles estresse, aumento do cortisol, redução de fatores neurotróficos e excesso de glutamato, o principal neurotransmissor excitatório do cérebro. A concentração extracelular do glutamato é hermeticamente regulada, sendo que níveis excessivos vêm sendo relacionados à neurotoxicidade associada a doenças neurodegenerativas, trauma e isquemia. Assim, um recente foco de investigação recaiu sobre moduladores glutamatérgicos e suas propriedades neuroprotetoras.<sup>10</sup>

O riluzol é um modulador glutamatérgico com atividade neuroprotetora e de reforço na plasticidade, podendo atuar de forma significativa no tratamento de transtornos psiquiátricos.<sup>2,10</sup> Ele também pode estimular fatores neurotróficos, como o BDNF, incitando o crescimento celular e potencializando outros antidepressivos.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* náusea, fraqueza, provas de função hepática aumentadas, diminuição da função pulmonar.

*Menos comuns:* agitação, alopecia, anemia, anorexia, artralgia, cefaleia, convulsão, depressão, dermatite esfoliativa, diarreia, dispepsia, dor abdominal, dor nas costas, eczema, edema, estomatite, hipertensão, hipotensão postural, insônia, mal-estar, neutropenia, pancreatite, parestesia oral, prurido, reações anafiláticas, rinite, sonolência, taquicardia, tontura, tosse, tremor, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ ELA;<sup>1</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ tratamento do TAG;<sup>3</sup>
- ▶ adjuvante no tratamento da depressão resistente;<sup>4</sup>
- ▶ adjuvante no tratamento de TOC grave em crianças e adultos;<sup>5,6</sup>
- ▶ adjuvante no tratamento da depressão bipolar;<sup>7</sup>
- ▶ adjuvante no tratamento de transtornos do espectro obsessivo-compulsivo;
- ▶ adjuvante no tratamento de esquizofrenia;<sup>8</sup>
- ▶ adjuvante no tratamento de TEA;<sup>9</sup>
- ▶ adjuvante no tratamento de lesões traumáticas de medula espinal.





## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade ao fármaco;
- ▶ portadores de hepatopatias ou pacientes que apresentam valores iniciais de transaminases maiores que 3 vezes o limite superior da normalidade;
- ▶ gestantes e lactantes.



## INTOXICAÇÃO

Observam-se, em casos isolados, sintomas neurológicos e psiquiátricos, encefalopatia tóxica aguda com letargia, coma e meta-hemoglobinemia. Não existem antídotos ou tratamentos específicos até o momento. Deve ser oferecido tratamento de suporte direcionado ao controle dos sintomas. A meta-hemoglobinemia grave pode ser rapidamente reversível após tratamento com azul de metileno.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Estudos com ratos e coelhos com doses tóxicas resultaram em embriotoxicidade, diminuição da fertilidade e viabilidade fetal. O medicamento é encontrado no leite de ratas. Deve ser evitado durante a gravidez. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

O 14C-riluzol foi detectado no leite de ratas lactantes. Não se sabe se ele é excretado no leite humano, não devendo, portanto, ser utilizado em mulheres durante a lactação.

## **CRIANÇAS**

A segurança e a eficácia do riluzol nos processos neurodegenerativos que ocorrem em crianças ou adolescentes ainda não foram devidamente estudadas. Um ensaio clínico com crianças com TOC refratário descreveu como efeitos colaterais aumento de transaminases e pancreatite.<sup>6</sup> Portanto, é necessário cautela.

## **IDOSOS**

Os parâmetros farmacocinéticos do riluzol após administração de doses múltiplas (4,5 dias de tratamento com 50 mg de riluzol 2 vezes ao dia) não são afetados em idosos (> 70 anos). Contudo, recomenda-se prudência em razão da diminuição do metabolismo devido à idade.



## **LABORATÓRIO**

Ainda não foram determinados níveis séricos terapêuticos. As transaminases devem ser monitoradas.



## **PRECAUÇÕES**

1. Fármacos que induzem a CYP1A2 (como a nicotina, a rifampicina, o omeprazol e os carboidratos) podem aumentar a taxa de eliminação do riluzol.
2. Evitar o consumo de álcool, devido ao potencial aumento da depressão do SNC.
3. Deve ser usado com cautela em pacientes com alteração da função hepática, que deve ser monitorada. Sugerem-se avaliações das transaminases antes do tratamento, mensais nos 3 primeiros meses e trimestrais no seguimento.
4. Deve ser usado com cautela em pacientes com diminuição da função renal.
5. Orientar os pacientes sobre o risco de dirigir ou operar máquinas devido a sedação, sonolência e tontura.
6. Os pacientes devem ser orientados a comunicar qualquer estado febril a seu médico. O relato de estado febril deve levar o médico imediatamente a verificar a contagem leucocitária e a interromper o riluzol em caso de neutropenia.

## **REFERÊNCIAS**

1. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;14;3:CD001447. PMID [22419278]
2. Pittenger C, Coric V, Banasr M, Bloch M, Krystal JH, Sanacora G. Riluzole in the treatment of mood and anxiety disorders. *CNS Drugs*. 2008;22(9):761-86. PMID [18698875]
3. Mathew SJ, Amiel JM, Coplan JD, Fitterling HA, Sackeim HA, Gorman JM. Open-label trial of riluzole in generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2005;162(12):2379-81. PMID [16330605]
4. Zarate CA Jr, Payne JL, Quiroz J, Sporn J, Denicoff KK, Luckenbaugeh D, et al. An open-label trial of riluzole in patients with treatment-resistant major depression. *Am J Psychiatry*. 2004;161(1):171-4. PMID[14702270]
5. Coric V, Taskiran S, Pittenger C, Wasyluk S, Mathalon DH, Valentine G, et al. Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an open-label trial. *Biol Psychiatry*. 2005;58(5):424-28. PMID [15993857]
6. Grant P, Lougee L, Hirschtritt M, Swedo SE. An open label trial of riluzole, a glutamate antagonist, in children with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;17(6):761-7. PMID [18315448]
7. Zarate CA Jr, Quiroz JA, Singh JB, Denicoff KD, De Jesus G, Luckenbaugh DA. et al. An open-label trial of the glutamate-modulating agent riluzole in combination with lithium for the treatment of bipolar depression. *Biol Psychiatry*. 2005;57(4):430-2. PMID [15705360]
8. Farokhnia M, Sabzabadi M, Pourmahmoud H, Khodaie-Ardakani MR, Hosseini SM, Yekhehtaz H, et al. A double-blind, placebo controlled, randomized trial of riluzole as an adjunct to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(3):533-42. PMID [24013610]
9. Ghaleiha A, Mohammadi E, Mohammadi MR, Farokhnia M, Modabbernia A, Yekhehtaz H, et al. Riluzole as an adjunctive therapy to risperidone for the treatment of irritability in children with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Paediatr Drugs*. 2013;15(6):505-14. PMID [23821414]
10. Zarate CA, Manji HK. Riluzole in psychiatry: a systematic review of the literature. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4(9):1223-34. PMID [18721116]



**RISPERIDONA**



**ESQUIDOR**  
1 mg



**RESPIDON**  
1 mg



**RESPIDON**  
2 mg



**RESPIDON**  
3 mg



**RIPEVIL**  
1 mg



**RIPEVIL**  
2 mg



**RIPEVIL**  
3 mg



**RISPERDAL**  
1 mg



**RISPERDAL**  
2 mg



**RISPERDAL**  
3 mg



**RISPERIDON**  
1 mg



**RISPERIDON**  
1 mg/mL



**RISS**  
1 mg



**RISS**  
2 mg



**RISS**  
3 mg



**ZARGUS**  
1 mg



**ZARGUS**  
2 mg



**ZARGUS**  
3 mg



**GENÉRICO**  
1 mg  
(SANDOZ)



**GENÉRICO**  
2 mg  
(SANDOZ)



## **RISPERAC (LAB. ACCORD)**

- ▶ Caixas com 10, 20, 30 ou 60 comprimidos de 1, 2 ou 3 mg.

## **ESQUIDON (LAB. MERCK)**

- ▶ Caixas com 30 comprimidos de 1, 2 ou 3 mg.

## **RESPIDON (LAB. TORRENT)**

► Caixas com 10 ou 30 comprimidos de 1, 2 ou 3 mg.

## **RIPEVIL (LAB. DR. REDDYS)**

► Caixas com 20 comprimidos de 1, 2 ou 3 mg.

## **RISLEPTIC (LAB. ACCORD)**

- ▶ Caixas com 10, 20 ou 30 comprimidos de 1, 2 ou 3 mg;
- ▶ caixas com 200 comprimidos de 1, 2 ou 3 mg.

## **RISPALUM (LAB. SANDOZ)**

- ▶ Caixas com 20 ou 60 comprimidos de 1 mg;
- ▶ caixas com 20 comprimidos de 1, 2 ou 3 mg.

## **RISPERDAL (LAB. JANSSEN-CILAG)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 1, 2 ou 3 mg;
- ▶ caixas com 10 comprimidos de 0,25 mg;
- ▶ caixas com 10 comprimidos de 0,5 mg;
- ▶ frascos com 30 mL de solução oral a 1 mg/mL;
- ▶ caixas com 10 comprimidos de 0,25 mg;
- ▶ embalagens contendo 1 frasco com pó injetável (25 e 37,5 mg) + diluente para reconstituição;
- ▶ frascos de 30 mL de solução oral a 1 mg/mL.

## **RISPERDAL CONSTA (LAB. JANSSEN-CILAG)**

- Embalagens contendo 1 frasco-ampola com pó injetável (25, 37,5 e 50 mg) + diluente para reconstituição.



## **RISPERIDON (LAB. CRISTÁLIA)**

- ▶ Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 1, 2 ou 3 mg;
- ▶ caixas com 200 comprimidos de 1, 2 ou 3 mg;
- ▶ embalagens com 1 ou 10 frascos de 30 mL de solução oral a 1 mg/mL.

## **RISPERIDONA (LAB. GERMED)**

► Frascos de 30 mL de solução oral a 1 mg/mL.

## **RISPERIDONA (LAB. MERK)**

► Caixas com 30 comprimidos de 1, 2 ou 3 mg.

## **RISPERIDONA (LAB. PRATI DONADUZZI)**

- ▶ Frascos de 30 mL de solução oral a 1 mg/mL;
- ▶ caixas com 100 frascos de 30 mL de solução oral a 1 mg/mL.

## **RISPERIDONA (LAB. RANBAXY)**

► Caixas com 20 comprimidos de 1, 2 ou 3 mg.

## **RISPERIDONA (LAB. SANDOZ)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 1, 2 ou 3 mg;
- ▶ caixas com 60 comprimidos de 1 mg.

## **RISPERIDONA (LAB. ACCORD)**

- ▶ Caixas com 10, 20, 30 ou 60 comprimidos de 1, 2 ou 3 mg.

## **RISPERIDONA (LAB. ACTAVIS)**

- ▶ Embalagens com 200 comprimidos de 1, 2 ou 3 mg;
- ▶ caixas com 10, 20 e 30 comprimidos de 1, 2 ou 3 mg.



## **RISPERIDONA (LAB. ACHÉ)**

► Caixas com 20 comprimidos de 1, 2 ou 3 mg.

## **RISPERIDONA (LAB. BIOSINTÉTICA)**

► Caixas com 20 comprimidos de 1, 2 ou 3 mg.

## **RISPERIDONA (LAB. EUROFARMA)**

► Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 1, 2 ou 3 mg.

## **RISS (LAB. EUROFARMA)**

- ▶ Caixas com 10 comprimidos de 1 ou 2 mg;
- ▶ caixas com 20 ou 30 comprimidos de 1, 2 ou 3 mg.

## **VIVERDAL (LAB. UNIÃO QUÍMICA)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 2 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 1, 2 ou 3 mg;
- ▶ frascos de 30 mL de solução oral a 1 mg/mL.

## ZARGUS (LAB. BIOSINTÉTICA)

- Caixas com 6 comprimidos de 1 mg;
- caixas com 7, 20 ou 30 comprimidos de 1, 2 ou 3 mg.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A risperidona foi o primeiro agente AP que explorou as vantagens clínicas de combinar antagonismo  $D_2$  e  $5-HT_{2A}$ . Entre os antagonistas da serotonina e da dopamina disponíveis atualmente, é um dos de mais baixo custo. É rapidamente absorvida quando administrada por VO, atingindo pico plasmático em 1 hora após a ingestão.

É extensamente metabolizada no fígado (**CYP2D6**), tendo um metabólito ativo, a 9-OH-risperidona, e ambos são excretados principalmente por via renal. A biodisponibilidade é de 100%, e sua ligação a proteínas plasmáticas é de 90%. A apresentação oral atinge o equilíbrio plasmático entre 1 e 7 dias, tendo meia-vida de eliminação de 3 a 24 horas (a da 9-OH-risperidona é de 20 a 23 horas). A apresentação injetável tem liberação prolongada com meia-vida de 3 a 6 dias e meia-vida de eliminação de 7 a 8 semanas. Essa formulação evita o metabolismo de primeira passagem e mantém mais estável a concentração plasmática do medicamento.

A risperidona é eficaz no tratamento da esquizofrenia e do transtorno esquizoafetivo.<sup>1</sup> A vantagem em relação aos APPGs reside no maior potencial para tratamento de sintomas negativos, afetivos e cognitivos. A diretriz oficial do Ministério da Saúde para tratamento da esquizofrenia considera a risperidona como primeira escolha, não havendo mais necessidade de falha de tratamento anterior para sua prescrição. Também é aprovada no tratamento da mania aguda, em monoterapia ou em combinação,<sup>2</sup> e em uma ampla gama de outras situações clínicas.

Quando comparada aos APPGs, a risperidona apresenta menor frequência de ECEs. Todavia, tem maior probabilidade de provocar aumento de peso. Já se comparada a outros APSGs, a risperidona apresenta maior frequência de ECEs e de aumento de prolactina.<sup>3</sup> Entretanto, é um fármaco geralmente bem tolerado, produzindo moderado ganho de peso e sedação.

A risperidona oral pode ser utilizada 1 ou 2 vezes ao dia, na dose inicial de 2 mg/dia,

para tratamento de esquizofrenia e mania em adultos, e de 0,5 mg/dia em idosos. A dose pode ser aumentada a cada 2 dias. O fármaco pode ser ingerido com ou sem alimentos. Na psicose aguda e no TB, as doses comumente prescritas vão de 2 a 8 mg/dia. A dose máxima testada em ensaio clínico é de 16 mg. Doses acima de 10 mg/dia não parecem acrescentar em eficácia, e doses maiores de 6 mg estão associadas a ECEs. Deve-se aguardar pelo menos 4 a 6 semanas para determinar a eficácia do fármaco, mas em alguns casos é necessário aguardar de 16 a 20 semanas para observar resposta.

A dose inicial recomendada a crianças e adolescentes entre 5 e 16 anos relaciona-se ao peso: 0,25 mg se < 20 kg e 0,5 mg se > 20 kg. As doses de manutenção são, em geral, de 0,5 e 1 mg, respectivamente. Não há recomendações específicas para crianças com < 15 kg, devendo o fármaco ser usado com cautela.

A risperidona injetável deve ser iniciada com 25 mg a cada 2 semanas. A injeção deve ser aplicada por via IM no glúteo ou deltoide. As doses médias vão de 25 a 50 mg IM a cada 2 semanas. O AP oral deve ser mantido por 3 semanas do início do tratamento parenteral. Uma concentração sérica estável é alcançada após 4 doses e é mantida por 4 a 6 semanas após a última injeção. Deve ser mantida refrigerada.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A risperidona tem alta afinidade com receptores 5-HT<sub>2A</sub>. O bloqueio desse receptor provavelmente está envolvido no melhor desempenho dos APSGs nos sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia. Bloqueia também os receptores dopaminérgicos do tipo D<sub>2</sub> em menor grau do que o haloperidol e em maior grau que a clozapina. O bloqueio dos receptores D<sub>2</sub> ocorre preferencialmente na via mesolímbica. A maior proporção entre bloqueio 5-HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub> confere a característica de APSG, causando menos efeitos relacionados ao bloqueio das vias mesocortical (extrapiramidais) e tuberoinfundibular (hormonais), mais relacionados aos APPGs. A risperidona bloqueia ainda outros receptores dopaminérgicos (D<sub>1</sub> > D<sub>4</sub> > D<sub>3</sub>), α1 e α2-adrenérgicos e os histaminérgicos H<sub>1</sub>. Devido aos bloqueios histaminérgico e adrenérgico, produz sedação e hipotensão. Apresenta pouco ou nenhum efeito sobre receptores colinérgicos.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* risperidona oral: acatisia, sonolência, agitação, ansiedade, aumento do apetite, cefaleia, fadiga, ganho de peso, incontinência urinária, insônia, tremor, distonia, vertigem.

Risperidona de longa ação: cefaleia, ECEs, tontura, acatisia, fadiga, constipação, dispepsia, sedação, ganho de peso, dores em extremidades, tremores.

*Menos comuns:* alterações na condução cardíaca, alterações visuais, amenorreia, anorexia, bradicardia, congestão nasal, constipação, disfunção sexual, discinesia, discinesia tardia, dispepsia, indução ou exacerbação de sintomas obsessivo-compulsivos em pacientes com esquizofrenia, galactorreia, hepatotoxicidade, hiperglicemia, hiperprolactinemia, hipotensão ortostática, linfopenia, náusea, neutropenia, palpitações, parestesias, parkinsonismo, pesadelos, polidipsia, poliúria, priapismo, *rash* cutâneo, reação alérgica, rigidez muscular, SNM, taquicardia, tontura, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo;<sup>1</sup>
- ▶ mania aguda: em monoterapia ou como adjuvante dos estabilizadores do humor;<sup>4</sup>
- ▶ tratamento de manutenção do TB;<sup>4</sup>
- ▶ irritabilidade e sintomas comportamentais nos TEA.

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ transtorno de Tourette e outros transtornos de tiques motores;
- ▶ adjuvante no tratamento de TOC refratário;
- ▶ transtorno da personalidade esquizotípica;



- ▶ sintomas de agressividade e comportamento autodestrutivo no transtorno da conduta na infância;<sup>5</sup>
- ▶ transtornos depressivos com sintomas psicóticos uni ou bipolar;
- ▶ crianças e adolescentes com DGH;<sup>6</sup>
- ▶ mania na infância;
- ▶ *delirium*.<sup>7</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade ao fármaco;
- ▶ gravidez e lactação;
- ▶ IR ou hepática grave.



## INTOXICAÇÃO

Uma revisão sistemática encontrou 4 casos de morte atribuídos à risperidona. Em todos os casos, foi relatada ingestão concomitante de outros fármacos. A toxicidade cardíaca é pouco provável, mesmo em altas doses.<sup>8</sup> Sintomas de *overdose* podem incluir sedação, hipotensão, fraqueza, irregularidades do ritmo cardíaco, ECEs e convulsões.

## MANEJO

- ▶ Manejo hospitalar. Controlar temperatura, PA, respiração, equilíbrio hidreletrolítico e monitoramento cardíaco por ECG.
- ▶ Em caso de intoxicação intencional, a ingestão de diversas substâncias é comum. Deve-se rastrear a presença de álcool, acetaminofeno, salicilatos e de outros psicofármacos.
- ▶ Para remoção do conteúdo gástrico, é preferível o uso de carvão ativado, na dose de 1 g/kg (atenção para a proteção de vias aéreas).
- ▶ Lavagem gástrica pode ser útil, desde que realizada até 1 hora após a ingestão.
- ▶ Hidratar com solução isotônica para evitar hipotensão.
- ▶ Convulsões devem ser tratadas com BZDs.<sup>9</sup>



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

Os efeitos da risperidona durante a gravidez não estão bem estabelecidos. É preferível usar medicamentos mais conhecidos nessa situação, como o haloperidol.

Os níveis da risperidona e da 9-OH-risperidona no leite são semelhantes aos do plasma. Portanto, mulheres que usam risperidona não devem amamentar. Categoria C da FDA.

## **CRIANÇAS**

A risperidona é o APA mais utilizado na infância. É usada nos sintomas de agitação e agressividade em crianças com TEA, esquizofrenia e deficiência intelectual. Crianças e adolescentes são mais sensíveis a ECEs, sedação e aumento de peso.

## **IDOSOS**

Recomenda-se iniciar com doses mais baixas (0,5 mg/dia), aumentar mais vagarosamente (semanalmente) e usar doses-alvo menores. O monitoramento da função renal e da pressão ortostática deve ser mais frequente.



## **LABORATÓRIO**

Recomenda-se monitorar periodicamente PA, colesterol, glicemia e triglicerídeos. Pacientes em risco para síndrome metabólica devem ter monitoramento mais intenso. A dosagem sérica não é utilizada rotineiramente para controle clínico.



## **PRECAUÇÕES**

1. A preparação injetável de longa ação deve ser mantida sob refrigeração entre 2 e 8°C e protegida da luz. O conteúdo das ampolas não deve ser fracionado.
2. A risperidona de longa ação não deve ser iniciada se o paciente não tolerar pelo menos 2 mg/dia VO.
3. Monitorar ganho de peso, circunferência abdominal, PA, glicemia e perfil lipídico. Monitorar IMC mensalmente por 3 meses e, depois disso, a cada 3 meses. O monitoramento deve ser mais intenso em diabéticos ou pacientes com ganho de peso maior que 5%.
4. Usar com cautela em pacientes com risco de aspiração.
5. Pacientes com comprometimento das funções renal e hepática devem iniciar com doses menores (0,5 mg/dia), devendo-se fazer ajustes de dose mais lentos (semanais).
6. APSGs estão associados ao desenvolvimento de hiperglicemia, que, em alguns casos, pode estar associada a cetoacidose, coma hiperosmolar e morte. Usar com

cautela em diabéticos, com monitoramento estreito da glicemia.

7. Utilizar com cautela em cardiopatas, especialmente devido ao risco de hipotensão ortostática. Pode aumentar o risco de infarto em pacientes com FA.
8. Usar com cautela em pacientes em risco para convulsões (história de convulsões, trauma craniano, dano cerebral, alcoolismo, uso de outros fármacos que diminuem o limiar convulsivo).
9. A risperidona pode causar mais ECEs que outros APSGs, especialmente quando administrada em pacientes com transtorno neurocognitivo maior devido à doença de Alzheimer, DP ou transtorno neurocognitivo maior com corpos de Lewy.
10. Em pacientes com sintomas psicóticos relacionados a transtornos neurocognitivos maiores, APSGs estão associados a maior risco de morte e eventos cardiovasculares em comparação ao placebo. Esses achados motivaram um alerta da FDA desencorajando o uso nessa população.<sup>10</sup> Assim, o uso da risperidona deve ser evitado em pacientes com transtornos neurocognitivos maiores.
11. Foram publicados alguns relatos de caso de síndrome de íris flácida intraoperatória em pacientes em uso de risperidona durante cirurgia de catarata. Os benefícios e os riscos de suspender a risperidona antes desse procedimento não foram bem estabelecidos.
12. A descontinuação deve ser gradual, pois podem ocorrer sintomas de retirada: náusea, vômitos, diarreia, rinorreia, insônia, agitação, diaforese e mialgias.

## REFERÊNCIAS

1. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Davis SM, Swartz MS, Keefe RS, et al. Results of phase 3 of the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr Res.* 2009;107(1):1-12. PMID [19027269]
2. Rendell JM, Geddes JR. Risperidone in long-term treatment for bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4):CD004999. PMID [17054229]
3. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schwarz S, Schmid F, Hunger H, Kissling W, et al. Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(1):CD006626. PMID [21249678]
4. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord.* 2013;15(1):1-44. PMID [23237061]

5. Ercan ES, Basay BK, Basay O, Durak S, Ozbaran B. Risperidone in the treatment of conduct disorder in preschool children without intellectual disability. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* . 2011;5(1):10. PMID [21489232]
6. Krieger FV, Pheula GF, Coelho R, Zeni T, Tramontina S, Zeni CP, et al. An open-label trial of risperidone in children and adolescents with severe mood dysregulation. *J Child Adoles Psychopharmacol*. 2011;21(3):237-43. PMID [21663426]
7. Grover S, Kumar V, Chakrabarti S. Comparative efficacy study of haloperidol, olanzapine and risperidone in delirium. *J Psychosom Res*. 2011;71(4):277-81. PMID [21911107]
8. Tan HH, Hoppe J, Heard K. A systematic review of cardiovascular effects after atypical antipsychotic medication overdose. *Am J Emerg Med*. 2009;27(5):607-16. PMID [19497468]
9. Melton JT, Wiener SW. Neuroleptic agent toxicity. Medscape [Internet]. 2013 [capturado em 11 fev 2015] Disponível em: <http://emedicine.medscape.com>.
10. Kales HC, Kim HM, Zivin K, Valenstein M, Seyfried LS, Chiang C, et al. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J Psychiatry*. 2012;169(1):71-9. PMID [22193526]



# RIVASTIGMINA



**EXELON**

1,5 mg



**EXELON**

3 mg



**EXELON**

4,5 mg



**EXELON**

6 mg



**PROMETAX**

3 mg



## **ASTIG (LAB. NOVA QUÍMICA)**

- ▶ Caixas com 30 cápsulas de 1,5, 3, 4,5 ou 6 mg.

## **EXELON (LAB. NOVARTIS)**

- ▶ Caixas com 28 cápsulas de 1,5, 3, 4,5 ou 6 mg;
- ▶ frascos com 50 ou 120 mL de solução oral a 2 mg/mL.

## **EXELON PATCH (LAB. NOVARTIS)**

- ▶ Caixas com 3, 7, 15, 30 ou 60 adesivos de 5 cm<sup>2</sup>, contendo 9 mg de rivastigmina (4,6 mg/24h);
- ▶ caixas com 7, 15, 30 ou 60 adesivos de 10 cm<sup>2</sup>, contendo 18 mg de rivastigmina (9,5 mg/24h);
- ▶ caixas com 7, 15, 30 ou 60 adesivos de 15 cm<sup>2</sup>, contendo 27 mg de rivastigmina (13,3 mg/24h).

## **HEMITARTARATO DE RIVASTIGMINA (LAB. BIOSINTÉTICA)**

- ▶ Caixas com 30 cápsulas de 1,5, 4,5 ou 6 mg;
- ▶ caixas com 30 ou 60 cápsulas de 3 mg.

## **HEMITARTARATO DE RIVASTIGMINA (LAB. EMS)**

► Caixas com 30 cápsulas de 1,5, 3, 4,5 ou 6 mg.

## **HEMITARTARATO DE RIVASTIGMINA (LAB. GERMED)**

► Caixas com 30 cápsulas de 1,5, 3, 4,5 ou 6 mg.

## **HEMITARTARATO DE RIVASTIGMINA (LAB. INSTITUTO VITAL BRAZIL)**

► Caixas com 30 cápsulas de 1,5, 3, 4,5 ou 6 mg.

## **HEMITARTARATO DE RIVASTIGMINA (LAB. NOVA QUÍMICA)**

► Caixas com 30 cápsulas de 1,5, 3, 4,5 ou 6 mg.



## **HEMITARTARATO DE RIVASTIGMINA (LAB. QUÍMICO FARMACÊUTICO BERGAMO)**

- ▶ Frascos com 120 mL de solução oral a 2 mg/mL.

## **HIDROGENOTARTARATO DE RIVASTIGMINA (LAB. SANDOZ)**

- ▶ Caixas com 28 cápsulas de 1,5, 3, 4,5 ou 6 mg;
- ▶ caixas com 56 cápsulas de 3 mg.

## **TIGMA (LAB. GERMED)**

- ▶ Caixas com 30 cápsulas de 1,5, 3, 4,5 ou 6 mg.

## **VASTIGMA (LAB. NOVA QUÍMICA)**

► Caixas com 30 cápsulas de 1,5, 3, 4,5 ou 6 mg.

## VIVENCIA (LAB. ACHÉ)

- ▶ Caixas com 15 ou 30 cápsulas de 1,5 mg;
- ▶ caixas com 30 cápsulas de 3, 4,5 ou 6 mg;
- ▶ caixas com 60 cápsulas de 3 mg;
- ▶ frascos com 50 ou 120 mL de solução oral a 2 mg/mL.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A rivastigmina é absorvida de forma rápida e atinge o pico plasmático em cerca de 1 hora. A biodisponibilidade após dose única de 3 mg é de 36%. A administração do medicamento com alimentos atrasa a absorção em 90 minutos. Cerca de 40% do fármaco liga-se às proteínas plasmáticas. Atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica, apresentando volume de distribuição entre 1,8 e 2,7 L/kg. Sofre metabolização por hidrólise no fígado pela ação da colinesterase, que a hidrolisa, e sua meia-vida é de aproximadamente 1 hora. A principal via de excreção de seus metabólitos é a renal (superior a 90%), ocorrendo em 24 horas, sendo que 1% deles são excretados nas fezes.

Como a rivastigmina é enzimaticamente inativa, não depende do metabolismo hepático para sua metabolização, não induzindo ou inibindo o sistema microsomal hepático. Essa característica proporciona ao fármaco baixo potencial de interações medicamentosas.

A administração VO deve ser iniciada com 1 cápsula de 1,5 mg 2 vezes ao dia, pela manhã e à noite, com as refeições. Se essa dose for bem tolerada durante 2 semanas, deve ser aumentada para 3 mg 2 vezes ao dia. Havendo necessidade de uma dose maior, aumentar conforme a tolerância do paciente, após 2 semanas, para 4,5 ou 6 mg, 2 vezes ao dia.<sup>1,2</sup>

O adesivo transdérmico de rivastigmina deve ser aplicado, preferencialmente no dorso, 1 vez por dia, no mesmo horário. Pode ser usado no braço ou no tórax alternativamente. Recomenda-se rodízio no local da aplicação, para evitar reações cutâneas. Não usar no mesmo local por pelo menos 14 dias. Inicia-se com o adesivo menor (9 mg) 1 vez ao dia. Após no mínimo 4 semanas de tratamento, se a dose prévia tiver sido bem tolerada, aumentar a dose para 18 mg. Aumento subsequente para dose de 27 mg pode ser

considerado, de acordo com a tolerabilidade, após 4 semanas. Em pacientes que estejam usando doses orais iguais a ou menores que 6 mg/dia, e nos quais se deseja usar a forma transdérmica, inicia-se com o adesivo com menor dosagem. Recomenda-se aplicar o adesivo no dia seguinte à ingestão da última dose VO.<sup>2,3</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A rivastigmina é um inibidor tipo carbamato da colinesterase cerebral, principalmente do tipo G1, que inibe não apenas a acetilcolinesterase como também a butirilcolinesterase. Inibe a hidrólise da ACh, facilitando a neurotransmissão colinérgica pela diminuição da degradação da ACh liberada pelos neurônios colinérgicos.<sup>2</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* astenia, cefaleia, diarreia, dores abdominais, náuseas, perda de apetite, síncope, sonolência, tontura, tremores, vômito. São dose-dependentes.<sup>2</sup> Eritema e prurido com os adesivos.

*Menos comuns:* agitação, distúrbios do sono REM, *angina pectoris*, bloqueio AV, bradicardia, confusão, convulsões, depressão, depressão respiratória, distonia, erupções cutâneas, exacerbação de tremores, hiponatremia, hipotensão, insônia, mania, obstrução urinária, perda de peso, síncope, úlcera gástrica e intestinal.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ transtorno neurocognitivo maior (demência) devido à doença de Alzheimer de intensidade leve a moderada;<sup>2</sup>
- ▶ transtorno neurocognitivo maior devido à DP.<sup>4</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ transtorno neurocognitivo maior (demência) devido à doença de Alzheimer de intensidade grave;<sup>5</sup>
- ▶ transtorno neurocognitivo maior (demência) vascular;<sup>6,7</sup>
- ▶ sintomas comportamentais e psicológicos na demência de Alzheimer;<sup>8</sup>
- ▶ transtorno neurocognitivo maior (demência) devido à doença com corpos de Lewy;<sup>4</sup>
- ▶ sintomas cognitivos na esquizofrenia;<sup>9</sup>
- ▶ prejuízo cognitivo secundário a traumatismo craniano.<sup>10</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

Pacientes com conhecida hipersensibilidade à rivastigmina, a outros derivados carbamatos ou a outros componentes da fórmula.



## INTOXICAÇÃO

Os sinais e os sintomas esperados para uma superdose significativa de rivastigmina são

semelhantes a *overdoses* de outros colinômiméticos. Esses efeitos geralmente envolvem o SNC, o sistema nervoso parassimpático e a junção neuromuscular. Além da fraqueza ou das fasciculações musculares, podem ocorrer sinais de uma crise colinérgica: náusea grave, vômito, cólicas gastrintestinais, salivação, lacrimejamento, incontinência urinária e fecal, sudorese, bradicardia, hipotensão, colapso e convulsões. O aumento da fraqueza muscular, associado a hipersecreções traqueais e broncoespasmo, pode comprometer as vias aéreas. Foram descritas *overdose* e intoxicação com o adesivo transdérmico.

No tratamento, devem ser utilizadas medidas gerais de suporte. Nos casos graves, anticolinérgicos, como a atropina, podem ser utilizados como antídoto geral para os colinômiméticos.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS



## **GRAVIDEZ**

A rivastigmina não foi estudada em gestantes e, portanto, deve ser evitada nessa população. Categoria B da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Não se sabe ainda se a rivastigmina é excretada no leite materno, não devendo ser utilizadas por lactantes.

## **CRIANÇAS**

O uso do medicamento deve ser evitado em crianças.

## **IDOSOS**

O medicamento é geralmente utilizado por essa população. As doses e os efeitos adversos relatados anteriormente foram descritos para essa faixa etária.



## **LABORATÓRIO**

Com base no perfil de efeitos adversos, recomenda-se fazer um ECG prévio ao uso do fármaco. Embora existam métodos validados de dosagem dos níveis plasmáticos, essa dosagem não tem uso clínico ainda bem estabelecido.



## **PRECAUÇÕES**

1. Em pacientes com úlcera péptica.
2. Em indivíduos que façam uso de agentes com potencial de retenção urinária, como ADTs, ou em homens com aumento da próstata.
3. Em pacientes com risco de convulsões.
4. Em pacientes com alterações da condução cardíaca.
5. Em indivíduos que utilizam relaxantes musculares.
6. Em indivíduos que fazem uso concomitante de outros fármacos com ação colinérgica.
7. Em pacientes com doença hepática grave.
8. Para reduzir a possibilidade de dermatite de contato com o adesivo transdérmico, alternar os locais de aplicação, evitar o uso de sabonetes esfoliantes nessas áreas, não usar os adesivos em áreas com irritação prévia e ter cuidado ao removê-los.

## **REFERÊNCIAS**

1. Novartis [Internet]. Exelon®. 2014 [capturado em 11 fev 2015]. Disponível em: <http://www.portal.novartis.com.br>
2. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M, Holt FE. Rivastigmine for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(2):CD001191. PMID [19370562]
3. Novartis [Internet]. Exelon® Patch. 2014 [capturado em 11 fev 2015]. Disponível em: <http://www.portal.novartis.com.br/UPLOAD/ImgConteudos/1842.pdf> e [www.portal.novartis.com.br/upload/ingconteudos/1071.pdf](http://www.portal.novartis.com.br/upload/ingconteudos/1071.pdf).
4. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012; (3):CD006504. PMID [22419314].
5. ClinicalTrials.gov. Effects of rivastigmine patch on activities of daily living and cognition in patients with severe dementia of the Alzheimer's Type (ACTION) (Study Protocol CENA713DUS44, NCT00948766) and a 24 Week Open-label Extension to Study CENA713DUS44. 2013 [capturado em 11 fev 2015]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00948766>
6. Birks J, McGuinness B, Craig D. Rivastigmine for vascular cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(5):CD004744. PMID [23728651]
7. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Neurol. 2007;6(9):782-92. PMID [17689146]
8. Campbell N, Ayub A, Boustani MA, Fox C, Farlow M, Maidment I, et al. Impact of cholinesterase inhibitors on behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease: a meta-analysis. Clin Interv Aging. 2008;3(4):719-28. PMID [19281064]
9. Singh J, Kour K, Jayaram MB. Acetylcholinesterase inhibitors for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(1):CD007967. PMID [22258978]
10. Silver JM, Koumaras B, Chen M, Mirski D, Reyes P, Warden D, et al. Effects of rivastigmine on cognitive function in patients with traumatic brain injury. Neurology. 2006;67(5):748-55. PMID [16966534]



**SELEGILINA**



**DEPRILAN**

5 mg

## **CLORIDRATO DE SELEGILINA (LAB. BIOSINTÉTICA)**

- ▶ Caixas com 30 comprimidos de 5 mg.

## **DEPRILAN (LAB. BIOSINTÉTICA)**

► Caixas com 20 comprimidos de 5 mg.



## **ELEPRIL (LAB. FARMASA)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 5 mg.

## **JUMEXIL (LAB. CHIESI)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 5 mg;
- ▶ caixas com 30 drágeas de 10 mg.

## **NIAR (LAB. ABBOTT)**

- ▶ Caixas com 30 ou 60 comprimidos de 5 mg.

## **PARKEXIN (LAB. TEUTO BRASILEIRO)**

► Caixas com 30 comprimidos de 5 mg.



### **FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR**

A selegilina, em doses de até 20 mg, é um bloqueador seletivo da MAO B e, em doses maiores, pode bloquear também a MAO A. É bem absorvida por VO, sendo rapidamente metabolizada no fígado pelo sistema microsomal do citocromo P450 em desmetilselegilina, levoanfetamina e levometanfetamina. A desmetilselegilina também tem ação inibidora da MAO B. O pico de concentração plasmática ocorre aproximadamente 1 hora após a ingestão. A meia-vida é de cerca de 40 horas.<sup>1</sup>

Como pode produzir insônia, convém administrá-la pela manhã. A selegilina geralmente é usada em dose única de 10 mg/dia na DP (em monoterapia ou associada à levodopa). Em razão do bloqueio da MAO, pode induzir crises hipertensivas em associação ao aumento dos níveis de tiramina contida em alimentos.<sup>1</sup>

Uma apresentação transdérmica da selegilina (não disponível no Brasil) foi aprovada pela FDA para o tratamento do TDM. Utiliza-se um adesivo de 6 mg/24 horas, podendo-se aumentar 3 mg/24 horas a cada 2 semanas até a dose máxima de 12 mg/24 horas. Acredita-se que a apresentação transdérmica proporcione níveis plasmáticos mais altos e estáveis de selegilina em comparação à apresentação oral (biodisponibilidade de 76 e 4%, respectivamente).<sup>2</sup>



### **FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO**

A selegilina inibe seletiva e irreversivelmente a MAO B, que predomina no estriado e que é a responsável pela maior parte do processo oxidativo da dopamina nesse local. Além de inibir a MAO B, ela também atua como inibidor da recaptação de dopamina.<sup>1</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* boca seca, dor abdominal, fraqueza, hipotensão ortostática, insônia e náusea. Na apresentação transdérmica, até 24% dos pacientes apresentam reações cutâneas no local de aplicação.

*Menos comuns:* em monoterapia: arritmias, cefaleia, crise hipertensiva (em doses maiores que 20 mg/dia, em associação a substâncias contendo tiramina), cólica, confusão mental, discinesias, dor precordial, edema de membros inferiores, náusea, perda de peso, queda de cabelo, sonhos vívidos, tontura. No uso associado à levodopa: agitação, alterações motoras (em pacientes com DP grave), alucinações, anorexia, astenia, boca seca, cefaleia, confusão mental, dispepsia, hipotensão ortostática grave, insônia, náusea, vertigem, síndrome serotoninérgica (quando associada a ISRSs).



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ DP de gravidade leve a moderada, como monoterapia em fases iniciais, sendo posteriormente associada à levodopa/carbidopa;<sup>3,4</sup>
- ▶ TDM (apresentação transdérmica).<sup>5,6</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ TDAH em crianças, adolescentes<sup>7</sup> e adultos;<sup>8</sup>
- ▶ potencialização de APs no tratamento de sintomas negativos da esquizofrenia.<sup>9,10</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ DP com movimentos voluntários anormais;
- ▶ psicose grave;
- ▶ demência grave;
- ▶ úlcera péptica ativa;
- ▶ discinesia tardia;
- ▶ coreia de Huntington;
- ▶ tremor essencial;
- ▶ FEO;
- ▶ uso concomitante de outro IMAO, opioides (metadona, tramadol, meperidina), ISRSs, simpaticomiméticos.



## INTOXICAÇÃO

O quadro é semelhante ao de intoxicação por IMAOs não seletivos, como a tranilcipromina. Já foram relatados casos de pessoas expostas a 600 mg de selegilina, e o quadro foi de agitação psicomotora e depressão. Se a ingestão for recente, deve-se induzir vômito, realizar lavagem gástrica e monitorar os sinais vitais. A administração de diazepam pode ser necessária. Evitar a administração de derivados fenotiazídicos.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

Não há evidências suficientes para estabelecer a segurança durante a gravidez e a lactação. Portanto, a selegilina deve ser evitada nesses períodos. Categoria C da FDA.

## **CRIANÇAS**

Posologia e indicações para crianças abaixo de 12 anos ainda não foram estabelecidas.



## IDOSOS

O risco maior nessa faixa etária é o de hipotensão ortostática grave, sendo mais comum quando usada na DP associada à levodopa.



## PRECAUÇÕES

1. A selegilina é usada no tratamento da DP, e, como em 50% desses pacientes ocorrem quadros depressivos em que se faz necessário associar terapia antidepressiva, é preciso evitar o uso de ISRSs devido ao risco de síndrome serotoninérgica. Da mesma forma, ter cautela na associação com ADTs e trazodona.
2. Lembrar que, em doses acima de 10 mg de selegilina, a inibição da MAO pode não ser mais seletiva para MAO B, devendo-se, então, evitar o uso concomitante de alimentos ou substâncias contendo tiramina. (Para mais informações, consultar *Tranilcipromina* ou *Fenelzina*).

## REFERÊNCIAS

1. Mahmood I. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of selegiline: an update. Clin Pharmacokinet. 1997;33(2):91-102. PMID [9260033]
2. Azzaro AJ, Ziemniak J, Kemper E, Campbell BJ, VanDenBerg C. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of selegiline following treatment of healthy subjects with the selegiline transdermal system (6 mg/24 h): a comparison with oral selegiline capsules. J Clin Pharmacol. 2007;47(10):1256-67. PMID [17715422]
3. Romarell J, Fernandez HH, Okun Ms. Rationale for current Therapies in Parkinson's disease. Expert Opin Pharmacother. 2003;4(10):1747-61. PMID [14521485]
4. Caslake R, Macleod A, Ives N, Stowe R, Counsell C. Monoamine oxidase B inhibitors versus other dopaminergic agents in early Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009;4:CD006661. PMID [19821381]
5. Bodkin JA, Amsterdam JD. Transdermal selegiline in major depression: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in outpatients. Am J Psychiatry. 2002;159(11):1869-75. PMID [12411221]
6. Citrome L, Goldberg JF, Portland KB. Placing transdermal selegiline for major

depressive disorder into clinical context: number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *J Affect Disord.* 2013;151(2):409-17. PMID [23890583]

7. Akhondzadeh S, Tavakolian R, Davari-Ashtiani R, Arabgol F, Amini H. Selegiline in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: a double blind and randomized trial. *Prog Neuropsychopharmacol Bio Psychiatry.* 2003;27(5):841-5. PMID [12921918]

8. Ernst M, Liebenauer LL, Tebeka D, Jons PH, Eisenhofer G, Murphy DL, et al. Selegiline in ADHD adults: plasma monoamines and monoamine metabolites. *Neuropsychopharmacol.* 1997;16(4):276-84. PMID [9094145]

9. Bodkin JA, Siris SG, Bermanzohn PC, Hennen J, Cole JO. Double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of selegiline augmentation of antipsychotic medication to treat negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2005;162(2):388-90. PMID [15677608]

10. Amiri A, Noorbala AA, Nejatisafa AA, Ghoreishi A, Derakhshan MK, Khodaie-Ardakani MR, et al. Efficacy of selegiline add on therapy to risperidone in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Hum Psychopharmacol.* 2008;23(2):79-86. PMID [17972359]



**SERTRALINA**



**ASSERT**  
25 mg



**ASSERT**  
50 mg



**ASSERT**  
100 mg



**DIELOFT**  
50 mg



**SERED**  
50 mg



**SERED**  
100 mg



**SERENATA**  
50 mg



**TOLREST**  
25 mg



**TOLREST**  
50 mg



**TOLREST**  
75 mg



**TOLREST**  
100 mg



**ZOLOFT**  
50 mg



**ZOLOFT**  
100 mg



**ZOLTRALINA**  
50 mg



**ZYSERTIN**  
50 mg



**GENÉRICO**  
50 mg  
(MEDLEY)



**GENÉRICO**  
50 mg  
(ZYDUS)

## **ASSERT (LAB. EUROFARMA)**

- ▶ Caixas com 7, 14 ou 30 comprimidos de 25 mg;
- ▶ caixas com 10, 20, 28, 30 ou 60 comprimidos revestidos de 50 mg;
- ▶ caixas com 20 ou 30 comprimidos de 100 mg.

## **CEFELIC (LAB. ARROW)**

- ▶ Caixas com 10, 20 ou 30 comprimidos de 50 mg;
- ▶ caixas com 14 comprimidos de 100 mg.

## **CLORIDRATO DE SERTRALINA (LAB. AUROBINDO)**

- ▶ Caixas com 28 comprimidos de 50 mg;
- ▶ caixas com 14 comprimidos de 100 mg.

## **CLORIDRATO DE SERTRALINA (LAB. BIOSINTÉTICA)**

► Caixas com 10, 20, 28 ou 30 comprimidos de 50 mg.



## **CLORIDRATO DE SERTRALINA (LAB. BRAINFARMA)**

► Caixas com 10, 20 ou 30 comprimidos de 50 mg.

## **CLORIDRATO DE SERTRALINA (LAB. EMS)**

- ▶ Caixas com 10, 20 ou 28 comprimidos de 50 mg;
- ▶ caixas com 14 comprimidos de 100 mg.

## **CLORIDRATO DE SERTRALINA (LAB. EMS SIGMA PHARMA)**

► Caixas com 10 comprimidos de 50 mg.

## **CLORIDRATO DE SERTRALINA (LAB. EUROFARMA)**

- ▶ Caixas com 30 comprimidos de 25 mg;
- ▶ caixas com 20, 28 ou 30 comprimidos de 50 mg;
- ▶ caixas com 20 ou 30 comprimidos de 100 mg.

## **CLORIDRATO DE SERTRALINA (LAB. GERMED, LEGRAND)**

- ▶ Caixas com 10, 20 ou 28 comprimidos de 50 mg;
- ▶ caixas com 14 comprimidos de 100 mg.

## **CLORIDRATO DE SERTRALINA (LAB. NOVA QUÍMICA)**

► Caixas com 20, 28 ou 30 comprimidos de 50 mg.

## **CLODRATO DE SERTRALINA (LAB. RANBAXY, SANDOZ)**

► Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 50 mg.

## **CLODRATO DE SERTRALINA (LAB. MERCK)**

► Caixas com 28 ou 30 comprimidos de 50 mg.



## **CLORIDRATO DE SERTRALINA (ACTAVIS FARMACÊUTICA)**

- ▶ Caixas com 10, 20 ou 30 comprimidos de 50 mg;
- ▶ caixas com 14 comprimidos de 100 mg.

## **DIELOFT (LAB. MEDLEY)**

- ▶ Caixas com 14, 15, 20 ou 30 comprimidos de 50 mg;
- ▶ caixas com 15, 20 ou 30 comprimidos de 100 mg.

## **SERED (LAB. DR. REDDY'S)**

- ▶ Caixas com 10, 14, 20, 28 ou 30 comprimidos de 50 mg;
- ▶ caixas com 10 ou 14 comprimidos de 100 mg.

## **SERENATA (LAB. TORRENT)**

► Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 50 mg.

## **SEROLIFT (LAB. MERCK)**

► Caixas com 10, 28 ou 30 comprimidos de 50 mg.

## **SERONIP (LAB. UCI-FARMA)**

► Caixas com 28 comprimidos de 50 mg.

## **SERTRALIN (LAB. NEO QUÍMICA)**

► Caixas com 28 comprimidos de 50 mg.

## **SERTRALIN (LAB. MEDLEY, ZYDUS NIKKHO)**

► Caixas com 30 comprimidos de 50 mg.



## **TOLREST (LAB. BIOSINTÉTICA)**

- ▶ Caixas com 7, 14 ou 28 comprimidos de 25 mg;
- ▶ caixas com 7, 20, 21 ou 28 comprimidos de 50 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 75 mg;
- ▶ caixas com 14 e 20 comprimidos de 100 mg.

## **ZOLOFT (LAB. PFIZER)**

- ▶ Caixas com 10, 20 ou 28 comprimidos de 50 mg;
- ▶ caixas com 14 comprimidos de 100 mg.

## **ZOLTRALINA (LAB. SIGMA PHARMA)**

- ▶ Caixas com 20 ou 28 comprimidos de 50 mg;
- ▶ caixas com 14 comprimidos de 100 mg.

## ZYSERTIN (LAB. ZYDUS NIKKHO)

► Caixas com 30 comprimidos de 50 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A sertralina é um antidepressivo do grupo dos ISRSs, introduzida para tratamento da depressão no início da década de 1990. É uma naftalenamina, uma substância com estrutura química completamente diferente da dos demais antidepressivos. É bem absorvida por VO, atingindo o pico de concentração plasmática entre 4 e 8 horas após a ingestão. A ingestão com alimentos acelera a absorção, reduzindo o tempo de pico plasmático para 5,5 horas. É 98% ligada a proteínas plasmáticas; entretanto, como a ligação é fraca, não causa deslocamento significativo de outras substâncias ligadas. Seu metabólito ativo, a desmetilsertralina, tem perfil inibidor semelhante, embora mais leve, ao seu composto original. A farmacocinética da sertralina é linear nas doses de 50 a 200 mg diários. A meia-vida é de 26 a 32 horas. O equilíbrio plasmático é atingido depois de 7 dias de uso constante da substância. A concentração plasmática máxima pode ser significativamente reduzida por cirurgia que envolva *by-pass* gástrico.

As enzimas envolvidas na metabolização da sertralina não são completamente conhecidas, sendo que o CYP2C9 é responsável por 23% de sua metabolização, seguido por 3A4 (15%), 2C19 (15%), 2D6 (5%) e 2B6 (2%). Como muitas isoenzimas estão envolvidas em seu metabolismo, o uso concomitante de alguma substância que iniba algum CYP específico tem pouco impacto no processo. Inibe fracamente CYP2D6, CY1A2 e CYP2C9/10. Tem efeito modesto sobre o sistema CYP3A3/4, inicialmente provocando inibição e posteriormente indução. Pacientes com insuficiência hepática leve têm aumento de 3 vezes na meia-vida da substância, que aumenta ainda mais em casos mais graves. Menos de 0,2% é excretado inalterado na urina, enquanto 50% são encontrados nas fezes. Apesar de IR não influenciar o metabolismo da sertralina, pacientes em hemodiálise não toleram doses superiores a 25 mg/dia sem apresentar toxicidade.

A eficácia da sertralina foi comprovada para o tratamento de episódios depressivos agudos e na prevenção de recaídas durante a fase de manutenção do tratamento. Uma metanálise demonstrou que a sertralina e o escitalopram eram superiores a outros

antidepressivos em termos de eficácia e tolerabilidade e que a sertralina, em razão do melhor balanço entre benefício, aceitabilidade e custo, deveria ser a primeira escolha no tratamento de episódios depressivos moderados a graves.<sup>1</sup> Vários estudos também demonstraram a eficácia da sertralina no tratamento dos transtornos de ansiedade, como TOC, TP, TAS, TAG, TEPT, e no tratamento do transtorno disfórico pré-menstrual.

A sertralina é geralmente bem tolerada. Para administrá-la, iniciar com 25 ou 50 mg em dose única diária, sendo que a maioria dos estudos utiliza doses entre 50 e 200 mg/dia. A dose terapêutica habitual é de 50 a 100 mg/dia, sendo que a maioria dos pacientes responde com 100 mg/dia. A dose máxima é de 200 mg/dia. Apesar disso, um estudo verificou que pacientes com TOC refratário que utilizaram doses entre 250 e 400 mg/dia apresentaram maior redução dos sintomas e um perfil de eventos adversos similar ao daqueles que utilizaram doses de 200 mg/dia. Como a maioria dos pacientes sente alguma sonolência, recomenda-se administrá-la à noite, no jantar. Se produzir insônia ou não desencadear sonolência, pode ser administrada durante o dia. Se ocasionar náuseas, recomenda-se administrá-la com as refeições. A suspensão, se necessária, deve ser gradual, para evitar que ocorram sintomas de retirada (tontura, náusea, vômito, intolerância à luz, fadiga, letargia, mialgia, perturbações do sono, alterações sensoriais, inquietude), reduzindo-se 50 mg a cada 5 a 7 dias.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Da mesma forma que os outros ISRSs, a sertralina age inibindo a recaptação da serotonina mediante bloqueio de seu transportador. Tal ação ocorre tanto no axônio terminal pré-sináptico quanto na área somatodendrítica, ou seja, junto ao corpo celular. A serotonina agudamente liberada liga-se aos autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub>, que, uma vez acionados, inicialmente provocam diminuição da liberação da serotonina. Com o tempo, os autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub> são dessensibilizados e sofrem *down-regulation*. A partir de então, a sertralina não mais inibe sua própria liberação, os neurônios serotoninérgicos são desinibidos, e há liberação de serotonina pelo axônio terminal. Essa dessensibilização dos autorreceptores coincide com o início da ação da substância e leva à tolerância aos efeitos colaterais. O aumento agudo inicial de serotonina provavelmente é suficiente para provocar efeitos colaterais, mas insuficiente para provocar efeitos terapêuticos. A sertralina, diferentemente de outros ISRSs, faz inibição

discreta da recaptação da dopamina. Apesar de modesto, esse efeito parece ser clinicamente significativo.

A sertralina tem baixa incidência de efeitos anticolinérgicos, sedativos ou cardiovasculares, por sua baixa afinidade a receptores adrenérgicos, colinérgicos, histaminérgicos ou diazepínicos.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* boca seca, cefaleia, diarreia, disfunção sexual, insônia, náusea, sonolência, tontura.

*Menos comuns:* agitação, astenia, alteração do apetite, alteração de peso, alteração da função hepática, alopecia, anorgasmia, bocejos, cólicas abdominais, dor epigástrica, ECEs, fadiga, flatulência, hiponatremia, indução de gagueira, parestesias, palpitações, perda de cabelo, plaquetopenia, *rash* cutâneo, redução de tempo de sangramento, retenção/hesitação urinária, sedação, SIADH, sudorese, tremores, vertigem, visão turva, zumbido.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ TDM;
- ▶ TOC;
- ▶ TEPT;
- ▶ TP;
- ▶ TAS;
- ▶ TAG;
- ▶ transtorno disfórico pré-menstrual;
- ▶ transtorno depressivo persistente (distímia).

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ transtornos alimentares: transtorno de compulsão alimentar e bulimia nervosa;
- ▶ dependência de álcool (associada à naltrexona em pacientes com sintomas depressivos);<sup>2</sup>
- ▶ sintomas climatéricos;<sup>3</sup>
- ▶ transtorno por uso de cocaína (tempo mais longo para recaída em pacientes com sintomas depressivos);<sup>4</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade ao fármaco;
- ▶ uso concomitante de IMAOs;
- ▶ uso concomitante de pimozida e tioridazina.



## INTOXICAÇÃO

A sertralina tem ampla margem de segurança, sendo relatados casos de superdose por ingestão de até 13,5 g. Há descrição de morte com sertralina, principalmente em superdoses associadas a outros fármacos ou álcool. Portanto, qualquer *overdose* deve ser tratada rigorosamente. Os sintomas incluem efeitos adversos mediados pela serotonina, como sonolência, distúrbios gastrintestinais (como náusea e vômito), taquicardia, tremor, agitação e tontura. O coma foi reportado com menor frequência.

Não existem antídotos específicos para a sertralina; o tratamento de suporte é o mais adequado em casos de superdosagem. O carvão ativado pode ser utilizado com agente catártico e pode ser tão ou mais eficaz que a lavagem gástrica. A indução de vômitos não é recomendada. O monitoramento cardíaco e dos sinais vitais é recomendado, bem como o controle dos sintomas e medidas gerais de suporte. Devido ao amplo volume de distribuição da sertralina, diurese forçada, diálise, hemoperfusão e transfusões de

sangue provavelmente não fornecerão benefícios.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS



## GRAVIDEZ

A sertralina cruza a barreira placentária. Pode haver maior risco de teratogênese, incluindo defeitos cardíacos, com uso materno de sertralina e outros ISRSs. Entretanto, a informação disponível é controversa. O uso no primeiro trimestre esteve associado, em alguns estudos, a malformações de septo cardíaco. Todavia, um estudo de coorte recente com 949.504 gestantes não observou aumento significativo no risco de malformações cardíacas em recém-nascidos de mães que utilizaram antidepressivos no primeiro trimestre comparados a recém-nascidos de mães que não utilizaram antidepressivos. Nesse estudo, o uso de sertralina no primeiro trimestre de gestação não esteve associado a defeitos septais.<sup>6</sup> O uso no terceiro trimestre está associado a complicações não teratogênicas no recém-nascido (cianose, apneia, convulsões, dificuldades respiratórias, vômitos, entre outras), que pode necessitar de medidas de suporte. Os sintomas podem decorrer tanto de toxicidade como de abstinência da substância. Hipertensão pulmonar persistente também foi reportada em recém-nascidos expostos a ISRSs. Uma metanálise publicada em 2014 concluiu que, embora o risco absoluto seja baixo, o uso de ISRSs no terceiro trimestre aumenta em 2 vezes o risco de hipertensão pulmonar persistente.<sup>5</sup> Os efeitos em longo prazo da exposição intrauterina são desconhecidos. Categoria C da FDA: deve ser utilizada se os benefícios superam os riscos.

## **LACTAÇÃO**

A sertralina e seu metabólito principal, a desmetilsertralina, são excretados no leite materno, sendo a concentração maior no leite do fim da mamada, e o pico máximo de excreção ocorre 7 a 8 horas após a ingestão. A dose ingerida pelo bebê corresponde a aproximadamente 0,5% da dose de sertralina ingerida pela mãe. É um dos antidepressivos mais seguros para a amamentação.

## **CRIANÇAS**

A sertralina tem sido utilizada em crianças e adolescentes no tratamento de depressão, TOC, TAS, entre outros transtornos psiquiátricos. Apresenta eficácia e boa tolerabilidade em doses que variam de 50 a 200 mg/dia. Foi aprovada pela FDA para o tratamento do TOC em pacientes acima de 6 anos.

A dose inicial entre 6 e 12 anos é de 25 mg 1 vez ao dia e, entre 13 e 17 anos, pode ser de 50 mg ao dia. A dose pode ser aumentada em um intervalo de pelo menos 1 semana para 100 mg ao dia (máximo de 200 mg/dia).

## IDOSOS

É um fármaco bastante seguro em idosos, pois não apresenta efeitos sobre o sistema cardiovascular, podendo, inclusive, ter ação protetora. Além disso, inibe pouco o CYP2D6, apresentando, por esse motivo, um perfil favorável de interações medicamentosas. Parece ser efetiva mesmo em doses baixas. Produz sedação discreta ou prejuízo cognitivo e tem ação anticolinérgica fraca. Sua meia-vida em idosos é bem maior do que em pacientes jovens.



## LABORATÓRIO

De maneira geral, não interfere nos testes de laboratório. Não há informações sobre a correlação entre níveis séricos e eficácia clínica. Não há necessidade de dosagens laboratoriais, pois a eficácia é praticamente independente da dose.



## PRECAUÇÕES

1. A concentração sérica da substância aumenta em pacientes com insuficiência hepática, em função da redução de seu metabolismo, sendo necessário ajuste de dose. Embora a IR não altere o metabolismo da sertralina, pacientes em diálise podem apresentar toxicidade com doses baixas.
2. É considerada um dos antidepressivos de escolha para pacientes com epilepsia, embora deva-se atentar para o risco de redução do limiar convulsivo, especialmente em doses altas.
3. Não deve ser usada em combinação com um IMAO. Observar necessidade de *washout* de 14 dias antes da introdução dessa classe de medicamentos.
4. Monitorar piora em relação a pensamentos e comportamentos suicidas, principalmente em pacientes com menos de 25 anos.
5. Atentar para aumento de risco de sangramento, especialmente em pacientes em uso

de medicações anticoagulantes ou portadores de patologias que aumentem esse risco.

6. Atentar para risco de SIADH, especialmente em pacientes com mais de 70 anos.

## REFERÊNCIAS

1. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373(9665):746–58. PMID [19185342]
2. Kranzler HR, Armeli S, Tennen H, Covault J, Feinn R, Arias AJ, et al. A double-blind, randomized trial of sertraline for alcohol dependence: moderation by age of onset [corrected] and 5-hydroxytryptamine transporter-linked promoter region genotype. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(1):22–30. PMID [21192139]
3. Aedo S, Cavada G, Campodonico I, Porcile A, Irribarra C. Sertraline improves the somatic and psychological symptoms of the climacteric syndrome. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2011;14(5):590–5. PMID [21861771]
4. Oliveto A, Poling J, Mancino MJ, Williams DK, Thostenson J, Pruzinsky R, et al. Sertraline delays relapse in recently abstinent cocaine-dependent patients with depressive symptoms. *Addict Abingdon Engl*. 2012;107(1):131–41. PMID [21707811]
5. Grigoriadis S, Vonderporten EH, Mamisashvili L, Tomlinson G, Dennis C-L, Koren G, et al. Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:f6932. PMID [24429387]
6. Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, Cohen LS, Holmes LB, Franklin JM, et al. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med*. 2014;370(25):2397-407. PMID [24941178]



# SIBUTRAMINA



**SIBUS**  
10 mg



**SIBUS**  
15 mg



**GENÉRICO**  
10 mg  
(EUROFARMA)



**GENÉRICO**  
15 mg  
(EUROFARMA)

## **BIOMAG (LAB. ACHÉ)**

- ▶ Caixas com 10 ou 30 cápsulas de 10 ou 15 mg.

## **CLORIDRATO DE SIBUTRAMINA (LAB. GERMED)**

► Caixas com 10 cápsulas de 15 mg.



**CLORIDRATO DE SIBUTRAMINA (LAB. EMS, EUROFARMA, GERMED, LEGRAND, NOVA QUÍMICA, MEDLEY)**

► Caixas com 30 cápsulas de 10 ou 15 mg.

## **CLORIDRATO DE SIBUTRAMINA (LAB. ABBOTT, TEUTO)**

► Caixas com 30 cápsulas de 15 mg.

## **CLORIDRATO DE SIBUTRAMINA (LAB. TEUTO)**

► Caixas com 60 cápsulas de 15 mg.

## **NOLIPO (LAB. TEUTO)**

► Caixas com 30 cápsulas de 15 mg.

## **PLENTY (LAB. MEDLEY)**

► Caixas com 10 cápsulas de 10 ou 15 mg.

## **REDUCTIL (LAB. ABBOTT)**

► Caixas com 30 cápsulas de 15 mg.

## **SACIETTE (LAB. GLENMARK)**

- ▶ Caixas com 10 ou 30 cápsulas de 10 ou 15 mg;
- ▶ caixas com 40 ou 60 cápsulas de 10 ou 15 mg.

## **SIBUCTIL (LAB. EMS)**

- ▶ Caixas com 30 cápsulas de 10 ou 15 mg.



## **SIBUTRAN (LAB. UCI-FARMA)**

► Caixas com 30 cápsulas de 10 mg.

## **SIGRAN (LAB. GERMED PHARMA)**

- ▶ Caixas com 30 cápsulas de 10 ou 15 mg.

## **SLENFIG (LAB. TORRENT DO BRASIL)**

► Caixas com 30 cápsulas de 10 ou 15 mg.

## VAZY (LAB. SIGMA-PHARMA)

- ▶ Caixas com 10 ou 30 cápsulas de 10 ou 15 mg;
- ▶ caixas com 60 cápsulas de 15 mg.

A sibutramina foi retirada voluntariamente do mercado norte-americano por seu fabricante em outubro de 2010, após a publicação de dados de seguimento pós-venda que avaliaram a segurança cardiovascular desse medicamento (estudo SCOUT – *Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial*).<sup>1</sup>



A sibutramina, uma amina terciária e um potente IRSN, foi desenvolvida originalmente como antidepressivo, mas com propriedades na indução de perda de peso, em razão de sua ação central de produzir a sensação de saciedade. Após a administração oral, é bem absorvida. Os níveis plasmáticos máximos são obtidos 1,2 hora após uma dose única oral de 20 mg. A meia-vida do composto principal é de 1,1 hora. Os metabólitos farmacologicamente ativos  $M_1$  e  $M_2$  atingem a concentração máxima em 3 horas, com meias-vidas de eliminação de 14 e 16 horas, respectivamente. As concentrações plasmáticas aumentam proporcionalmente de acordo com a dose ingerida, tendo sido demonstrada cinética linear nas doses entre 10 e 30 mg, sem nenhuma alteração dose-dependente na meia-vida de eliminação. Sob doses repetidas, as concentrações no estado de equilíbrio dos metabólitos  $M_1$  e  $M_2$  são alcançadas dentro de 4 dias. Em indivíduos obesos, a farmacocinética da sibutramina e de seus metabólitos é similar àquela em indivíduos com peso normal. O perfil farmacocinético observado em idosos foi similar ao visto em pessoas mais jovens. O índice de ligação às proteínas plasmáticas da sibutramina e de seus metabólitos  $M_1$  e  $M_2$  é de 97 e 94%, respectivamente. O metabolismo hepático é a principal via de eliminação da sibutramina e de seus metabólitos ativos  $M_1$  e  $M_2$ , sobretudo pela CYP3A4. Outros metabólitos (inativos)  $M_5$  e  $M_6$  são excretados principalmente na urina, com proporção urina:fezes de 10:1.<sup>2-4</sup>

A sibutramina é utilizada no tratamento da obesidade ( $IMC \geq 30$ ), assim como em pacientes com  $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ , na presença de fatores de risco (p. ex., diabetes, dislipidemia e hipertensão controlada),<sup>1,4,5</sup> mostrando eficácia modesta em reduzir o

peso em longo prazo: a redução média foi de 4,45 kg ou 15% em comparação a pacientes que usaram placebo.<sup>6-8</sup> Além de auxiliar na redução do peso corporal, a sibutramina diminuiu a circunferência da cintura, reduziu os níveis séricos dos triglicerídeos e do ácido úrico e aumentou os níveis do colesterol HDL.<sup>6,8</sup> Entretanto, em um estudo conduzido após a aprovação do produto (SCOUT – *Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial*), foram avaliados 10.744 pacientes, com sobrepeso ou obesos (com 55 anos de idade ou mais e alto risco de eventos cardiovasculares), evidenciando-se aumento de 16% no risco de IAM não fatal, AVC não fatal, parada cardíaca ou morte cardiovascular em pacientes que receberam sibutramina comparados a indivíduos tratados com placebo (taxa de risco de 1,162 [IC95% 1,029, 1,311];  $p = 0,015$ ).<sup>1</sup> Já em outro estudo conduzido pelo mesmo grupo, os dados publicados sugerem que o tratamento continuado com sibutramina (de 6 a 12 meses) possa reduzir eventos cardíacos primários, desde que os indivíduos alcancem perda de peso suficiente.<sup>9</sup> Alguns estudos verificaram, ainda, que a manutenção dos efeitos de longo prazo permanece especialmente quando, além do medicamento, o paciente modifica seus hábitos alimentares.<sup>4-6,10</sup> Em princípio, os pacientes que podem obter ganhos com um tratamento antiobesidade com a sibutramina são aqueles com IMC  $> 30$  que apresentam comorbidades relacionadas à obesidade, como hipertensão, diabetes, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica.<sup>6-8</sup> A administração deve ser iniciada com 10 mg/dia, pela manhã, durante ou após a alimentação. Se não houver perda de pelo menos 2 kg em 4 semanas, o médico deve considerar a reavaliação do tratamento. A dose pode ser aumentada para 15 mg/dia, dependendo da tolerabilidade. Doses acima de 15 mg/dia não são recomendadas. O tratamento deve ser descontinuado em pacientes cuja perda de peso se estabilize em menos de 5% do peso inicial, ou cuja perda de peso após 3 meses do início da terapia for menor que 5% do peso inicial. Deve ser administrada somente por períodos de até 2 anos.<sup>4</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A sibutramina é um potente IRSN que exerce suas ações farmacológicas predominantemente por meio de 2 metabólitos aminos, o secundário ( $M_1$ ) e o primário ( $M_2$ ), que são inibidores da recaptação de noradrenalina, serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) e dopamina (3 vezes menos afinidade). O perfil de ligação a

receptores mostra que a sibutramina e seus metabólitos,  $M_1$  e  $M_2$ , não apresentam afinidade com um grande número de receptores de neurotransmissores, incluindo os serotoninérgicos ( $5-HT_{1A}$ ,  $5-HT_{1B}$ ,  $5-HT_{2A}$ ,  $5-HT_{2C}$ ), adrenérgicos, dopaminérgicos ( $D_1$  e  $D_2$ ), muscarínicos, histaminérgicos ( $H_1$ ), BZDs e do glutamato (NMDA). Esses compostos também não manifestam atividade inibitória sobre a MAO *in vitro* e *in vivo*.<sup>2-4</sup>

A diminuição da ingestão de alimentos decorre do aumento da função serotoninérgica e noradrenérgica centrais da sibutramina, bem como da elevação da taxa metabólica devido à exacerbação da função da noradrenalina periférica.<sup>2-4</sup> Em modelos animais, a sibutramina reduz o ganho de peso corporal por dupla ação: diminui a ingestão calórica pelo aumento das respostas à saciedade pós-ingestão e aumenta o gasto de energia pela elevação da taxa metabólica.<sup>2-4</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* anorexia, constipação, boca seca, insônia, taquicardia, palpitações, aumento da PA, vasodilatação (ondas de calor), náusea, tontura, parestesia, cefaleia, ansiedade, sudorese e alteração no paladar.

*Menos comuns:* alteração reversível das provas de função hepática, alteração transitória da memória recente, aumento do apetite, convulsões, depressão, dismenorreia, ejaculação anormal, equimoses, FA, flatulência, indução de quadros maníacos, hiperprolactinemia, parestesias, predisposição aumentada a resfriados, otites e sinusites, prurido, psicose, reação alérgica, síndrome serotoninérgica, sudorese, trombocitopenia, visão turva, urticária, vasodilatação, vertigem, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ tratamento da obesidade, incluindo a perda de peso e sua manutenção, devendo ser utilizada em conjunto com dieta de calorias reduzidas.<sup>1,4-8,</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶  $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$  na presença de fatores de risco (p. ex., diabetes, dislipidemia, hipertensão controlada);<sup>1,4,5</sup>
- ▶ ganho de peso induzido por APs na esquizofrenia.



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTAS**

- ▶ Hipersensibilidade conhecida ao cloridrato monoidratado de sibutramina ou a qualquer outro componente da fórmula;
- ▶ história de doença arterial coronariana (i.e., angina, história de IAM), ICC, taquicardia, doença arterial obstrutiva periférica, arritmia ou doença cerebrovascular (i.e., AVC ou AIT);
- ▶ hipertensão inadequadamente controlada ( $> 145/90$  mmHg);
- ▶ história prévia ou atual de transtornos alimentares (anorexia nervosa e bulimia nervosa);
- ▶ uso de outros medicamentos de ação central para a redução de peso (anfetaminas);
- ▶ idade acima de 65 anos;
- ▶ gravidez e lactação;
- ▶ uso concomitante de IMAOs.



## RELATIVAS

- ▶ História de DM tipo 2 com pelo menos outro fator de risco (i.e., hipertensão controlada por medicação, dislipidemia, prática atual de tabagismo, nefropatia diabética com evidência de microalbuminúria);
- ▶ IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>.



## INTOXICAÇÃO

A experiência de superdose com sibutramina é muito limitada. Não há uma terapia específica recomendada nem um antídoto em particular. O tratamento deve consistir de medidas gerais para o manuseio da superdose. Devem ser realizadas medidas gerais de suporte e monitoramentos respiratório, cardíaco e dos sinais vitais. A administração precoce de carvão ativado pode retardar a absorção da sibutramina; a lavagem gástrica pode ser útil se for feita logo após a ingestão. A estimulação excessiva do SNC ou as convulsões podem requerer tratamento com anticonvulsivantes. O uso cauteloso de  $\beta$ -bloqueadores pode ser útil para controlar a PA elevada ou a taquicardia.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Em uma série de 22 casos de mulheres que utilizaram involuntariamente a sibutramina durante a gravidez, não foi verificada a ocorrência de anormalidades congênitas.<sup>9</sup> Por ser ainda pequeno o número de casos relatados com essa exposição, a segurança do fármaco nesse período não está estabelecida. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Não se sabe se a sibutramina é excretada no leite materno. Na ausência desse dado, o uso desse produto deve ser evitado em lactantes.

## **CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

A segurança e a eficácia da sibutramina não foram bem estabelecidas em pacientes pediátricos menores de 16 anos.

## **IDOSOS**

As concentrações plasmáticas de  $M_1$  e  $M_2$  foram semelhantes em idosos (idades de 61 a 77 anos) e indivíduos mais jovens (idades de 19 a 30 anos) após doses únicas orais de 15 mg de sibutramina. De modo geral, a escolha da dose para idosos deve ser cautelosa, devido à redução das funções hepática, renal e/ou cardíaca, à presença de outras doenças e ao uso concomitante de outros medicamentos. A sibutramina é contraindicada a pacientes com idade acima de 65 anos.



## **LABORATÓRIO**

Foram relatadas alterações das provas de função hepática (incluindo aumento de TGO/AST, TGP/ALT,  $\gamma$ -GT, fosfatase alcalina e bilirrubinas) como evento adverso em 1,6% dos pacientes, em comparação a 0,8% daqueles tratados com placebo.



## **PRECAUÇÕES**

1. Determinados agentes redutores de peso de ação central que causam a liberação de serotonina nas terminações nervosas foram associados a hipertensão pulmonar. Nos estudos realizados antes da comercialização da sibutramina, não foram relatados casos de hipertensão pulmonar. No entanto, considerando a baixa incidência dessa doença na população em geral, não se sabe se o produto pode causar tal condição.
2. Monitorar periodicamente a função hepática, sobretudo em pacientes com história de hepatite ou cirrose.
3. A sibutramina não deve ser administrada a pacientes com insuficiência hepática grave.
4. A sibutramina não deve ser utilizada em pacientes com IR grave, incluindo o estágio final da doença, e que realizam diálise.

5. A sibutramina não deve ser usada com IMAOs. Deve haver pelo menos 2 semanas de intervalo após a interrupção de medicamentos desse tipo antes do início do tratamento com sibutramina. O tratamento com IMAOs não deve ser iniciado dentro das 2 primeiras semanas depois da interrupção da farmacoterapia com sibutramina.
6. Não há necessidade de retirada gradual.
7. Ocorrem aumentos médios de aproximadamente 1 a 3 mmHg na PAS e na PAD durante o tratamento com sibutramina, 5 a 20 mg/dia, em comparação ao placebo. Sugere-se o monitoramento da PA e da frequência cardíaca durante o tratamento com sibutramina. Deve ser administrada com cautela e sob supervisão a pacientes com hipertensão preexistente. Seu uso é contraindicado a portadores de hipertensão não controlada.
8. Mulheres com potencial de engravidar devem empregar medidas de contracepção durante o tratamento.
9. Apesar de terem sido relatados somente 3 casos de convulsões em 3.244 indivíduos que receberam sibutramina, ela deve ser usada com cuidado em pacientes com história de epilepsia ou convulsão, devendo ser descontinuada em qualquer pessoa que tenha apresentado convulsões durante o tratamento.
10. A sibutramina pode causar midríase, devendo ser utilizada com cautela em pacientes com GAF.

## REFERÊNCIAS

1. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*. 2010;363(10):905-17. PMID [20818901]
2. Stock MJ. Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti-obesity agent. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21 Suppl 1:S25-9. PMID [9130038]
3. Finer N. Sibutramine: its mode of action and efficacy. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26 Suppl 4:S29-33. PMID [12457297]
4. Food and Drug Administration (FDA). Meridia®: sibutramine hydrochloride (Abbott Lab.) [Internet]. [capturado 10 jan. 2014]. Disponível em: <http://www.fda.gov>
5. Caterson ID, Finer N, Coutinho W, Van Gaal LF, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, et al. Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT) trial. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(6):523-30. PMID [22192338]

6. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rössner S, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. *Lancet*. 2000;356(9248):2119-25. PMID [11191537]
7. Padwal R, Li S, Lau D. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;4:CD004094. PMID [15266516]
8. Pagotto U, Vanuzzo D, Vicennati V, Pasquali R. Pharmacological therapy of obesity. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2008;9(4 Suppl 1):83S-93S. PMID [18773755]
9. De Santis M, Straface G, Cavaliere AF, Carducci B, Caruso A. Early first-trimester sibutramine exposure: pregnancy outcome and neonatal follow-up. *Drug Saf*. 2006;29(3):255-9. PMID [16524324]
10. Wirth A, Krause J. Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;286(11):1331-9. PMID [11560538]



# SILDENAFILA



**DEJAVU**  
50 mg



**DEJAVU**  
100 mg



**ESCITAM**  
50 mg



**SUVVIA**  
50 mg



**VIAGRA**  
50 mg



## **AH-AZUL (LAB. LEGRAND)**

- ▶ Caixas com 2 ou 4 comprimidos de 25 mg;
- ▶ caixas com 1, 2, 4, 8 ou 12 comprimidos de 50 mg;
- ▶ caixas com 4 comprimidos de 100 mg.

**CITRATO DE SILDENAFILA (LAB. EMS, EUROFARMA, GENÉRICOS GERMED, GENÉRICOS LEGRAND, MEDLEY, HYPERMARCAS, PFIZER, SANDOZ, TEUTO, WYETH)**

- ▶ caixas com 90 comprimidos de 20 mg;
- ▶ caixas com 1, 2, 4 ou 8 comprimidos de 25 mg;
- ▶ caixas com 1, 2, 4, 8, 12 ou 15 comprimidos de 50 mg;
- ▶ caixas com 1, 2, 4 ou 15 comprimidos de 100 mg.

## **DEJAVÚ (LAB. EUROFARMA)**

- ▶ Caixas com 1, 2 ou 4 comprimidos de 50 mg;
- ▶ caixas com 2 ou 4 comprimidos de 100 mg.

## **ESCITAN (LAB. MEDLEY)**

► Caixas com 1, 2, 4, 8 ou 15 comprimidos de 25, 50 ou 100 mg.

## **HAVANTE (LAB. SANOFI-AVENTIS)**

► Caixas com 2 comprimidos de 25 mg.

## **REVATIO (LAB. PFIZER)**

- ▶ Caixas com 90 comprimidos de 20 mg.

## **SOLLEVARE (LAB. EMS)**

- ▶ Caixas com 1, 2, 4, 8 ou 12 comprimidos de 50 mg;
- ▶ caixas com 1, 2 ou 4 comprimidos de 25 ou 100 mg.

## **SUVVIA (LAB. SIGMA-PHARMA)**

- ▶ Caixas com 4 comprimidos de 25 mg;
- ▶ caixas com 1, 2, 4 ou 8 comprimidos de 50 mg;
- ▶ caixas com 4 comprimidos de 25 ou 100 mg.



## **TANTRIX (LAB. WYETH)**

- ▶ Caixas com 1, 2, 4 ou 8 comprimidos de 25 mg;
- ▶ caixas com 1, 2, 4, 8 ou 12 comprimidos de 50 mg;
- ▶ caixas com 1, 2 ou 4 comprimidos de 100 mg.

## **VASIFIL (LAB. GERMED)**

- ▶ Caixas com 1, 2, 4 ou 8 comprimidos de 50 mg;
- ▶ caixas com 1, 2 ou 4 comprimidos de 25 ou 100 mg.

## **VIAGRA (LAB. PFIZER)**

- ▶ Caixas com 4 comprimidos de 25, 50 ou 100 mg.
- ▶ caixas com 1 comprimido de 50 mg.

## **VIASIL (LAB. TEUTO BRASILEIRO)**

► Caixas com 1, 2, 4 ou 8 comprimidos de 50 mg.

## **VIDENFIL (LAB. SANDOZ)**

- ▶ Caixas com 1, 2, 4 ou 8 comprimidos de 50 mg;
- ▶ caixas com 4 comprimidos de 25 ou 100 mg.

## **VIRINEO (LAB. HYPERMARCAS)**

- ▶ Caixas com 2 ou 4 comprimidos de 25 mg;
- ▶ caixas com 1, 2, 4 ou 8 comprimidos de 50 mg;
- ▶ caixas com 4 comprimidos de 100 mg.

Obs.: Atualmente, o medicamento Lybrido, uma combinação de sildenafil e testosterona, está sendo testado em mulheres com transtorno do interesse/excitação sexual.



A sildenafil é rapidamente absorvida após a administração oral. A média da biodisponibilidade oral é de 41%, sendo sua concentração plasmática máxima atingida entre 30 e 120 minutos (média de 60 minutos) após ingestão em jejum. Quando administrada com refeição rica em gorduras, observa-se redução em sua taxa de absorção. A sildenafil e seu principal metabólito apresentam ligação plasmática de aproximadamente 96%, sendo sua concentração proteica independente da concentração total do fármaco. A sildenafil sofre metabolização hepática, sobretudo pelas isoenzimas microssomais CYP3A4 (via principal) e CYP2C9 (via secundária). É excretada sob forma de metabólitos, predominantemente nas fezes (em torno de 80% da dose administrada) e, em menor quantidade, na urina.<sup>1</sup>

A principal indicação da sildenafil é o tratamento da DE, sendo eficaz e geralmente bem tolerada. É utilizada, também, para o tratamento da DE associada a diversas comorbidades clínicas e induzida por antidepressivos. Além disso, tem sido indicada para tratamento da EP, de sintomas do trato urinário inferior devidos a hiperplasia prostática e para hipertensão pulmonar.<sup>1-11</sup>

Na maioria dos casos, a dose recomendada é de 50 mg, administrada quando necessário, cerca de 1 hora antes da relação sexual. Seu início de ação pode, contudo, ocorrer em menos de 30 minutos após a administração do medicamento. De acordo com a eficácia e a tolerabilidade, as doses mínima e máxima recomendadas são de 25 e 100 mg, respectivamente. A frequência máxima sugerida é de 1 vez ao dia, independentemente da dose utilizada.<sup>1,6</sup> A resposta na ereção geralmente melhora com o aumento da dose e da concentração plasmática da sildenafil.<sup>1,6</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O processo fisiológico da ereção envolve o sistema nervoso parassimpático, que, em consequência da estimulação sexual, provoca a liberação de óxido nítrico, um agente vasodilatador, no corpo cavernoso do pênis. O óxido nítrico liga-se a receptores da enzima guanilato ciclase, o que, por sua vez, provoca aumento nos níveis de GMPc, responsável pelo relaxamento da musculatura lisa arterial.

A sildenafil restaura a capacidade de obtenção e manutenção da ereção peniana, em homens com DE, pelo aumento do fluxo sanguíneo no pênis durante e imediatamente após a estimulação sexual. Ela é uma inibidora seletiva da PDE5, uma enzima responsável pela degradação do GMPc. A inibição resulta em aumento nos níveis de GMPc, redução do cálcio intracelular, maior relaxamento da parede das artérias, aumento do fluxo sanguíneo e ereção. Os efeitos da sildenafil só se manifestam se houver estimulação sexual e não persistem se ela cessar.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* cefaleia, congestão nasal, dispepsia, rubor facial, alterações visuais (leves e transitórias).

*Menos comuns:* infecções do trato urinário, priapismo, fotossensibilidade, coriorretinopatia serosa central, tontura, diarreia, náusea, vômitos, *rash* cutâneo e visão turva, crises álgicas em pacientes com anemia falciforme, perda auditiva neurossensorial.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ DE;<sup>2,3</sup>
- ▶ DE em homens com ICC classes II e III (New York Heart Association) e doença coronariana estabilizada;<sup>2</sup>
- ▶ DE induzida por antidepressivos;<sup>4</sup>
- ▶ DE em homens com HAS sob uso de anti-hipertensivos;<sup>3</sup>
- ▶ DE em homens com DM;<sup>3</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ DE em homens sob tratamento com APs;<sup>5</sup>
- ▶ disfunção sexual induzida por tratamento antidepressivo em mulheres;<sup>6</sup>
- ▶ DE em homens com EM;<sup>7</sup>
- ▶ DE em homens com DP;<sup>8</sup>
- ▶ EP (sobretudo na comorbidade com DE);<sup>9</sup>
- ▶ DE em homens realizando hemodiálise;<sup>10</sup>
- ▶ sintomas do trato urinário inferior devidos a hiperplasia prostática;<sup>11</sup>
- ▶ hipertensão arterial pulmonar.



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ A coadministração com nitratos é absolutamente contraindicada, pois os inibidores da PDE5 podem potencializar seus efeitos hipotensivos;
- ▶ em pacientes sob outro tipo de tratamento para DE.





## INTOXICAÇÃO

Em casos de superdose, medidas de suporte gerais devem ser adotadas conforme a necessidade. Em voluntários saudáveis, doses de até 800 mg resultaram em efeitos adversos similares aos observados mais comumente com o uso da sildenafil. A diálise renal, em princípio, não acelera o *clearance* da sildenafil, uma vez que ela apresenta eliminação renal desprezível.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## IDOSOS

Devido à diminuição do *clearance* da sildenafila, a concentração plasmática livre em idosos encontra-se aproximadamente 40% superior à que se verifica em pacientes jovens; portanto, o medicamento deve ser iniciado com doses mais baixas (25 mg).



## PRECAUÇÕES

1. Antes de o tratamento farmacológico ser considerado, realizar anamnese e exame físico cuidadosos para determinar as possíveis causas da DE (físicas, psicológicas) e, se possível, tratá-las.
2. Considerar o perfil cardiovascular dos pacientes, uma vez que há certo grau de risco cardíaco associado à atividade sexual. Eventos cardiovasculares significativos, incluindo hemorragia cerebrovascular, IAM, morte súbita de origem cardiovascular, AIT e arritmia ventricular, foram descritos após a comercialização de outro medicamento oral inibidor da PDE5.
3. Utilizar com cautela em pacientes com:
  - deformidade anatômica peniana (i.e., angulação excessiva, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie) ou que apresentem condições que predisponham ao priapismo (como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia);
  - distúrbios da crase sanguínea ou úlcera péptica ativa, devendo sua administração ser feita somente após cuidadosa avaliação da relação risco-benefício;
  - doença cardíaca, AVC, HAS ou hipotensão e angina instável. É necessário aguardar pelo menos 6 meses após esses episódios para iniciar esse medicamento.
4. IR: iniciar com doses reduzidas (25 mg) em pacientes com IR grave (*clearance* de creatinina inferior a 30 mL/min), uma vez que há redução do *clearance* da sildenafila nesses casos, com aumento de 100% em sua concentração plasmática livre.
5. Insuficiência hepática: iniciar com doses reduzidas (25 mg) em pacientes com cirrose hepática.
6. Podem, ainda, ocorrer complicações fatais em pacientes com problemas

pulmonares e naqueles sob uso de marca-passo.

## REFERÊNCIAS

1. Viagra®: citrato de sildenafil. Guarulhos: Pfizer; 2013 [capturado 19 fev 2015]. Disponível em: <http://www.pfizer.com.br>
2. Webster LJ, Michelakis ED, Davis T, Archer SL. Use of sildenafil for safe improvement of erectile function and quality of life in men with New York Heart Association classes II and III congestive heart failure: a prospective, placebo-controlled, double blind crossover trial. Arch Intern Med. 2004;164(5):514-20. PMID [15006828]
3. Tsertsvadze A, Fink HA, Yazdi F, MacDonald R, Bella AJ, Ansari MT, et al. Oral phosphodiesterase -5 inhibitors and hormonal treatments for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2009;151(9):650-61. PMID [19884626]
4. Fava M, Nurnberg HG, Seidman SN, Holloway W, Nicholas S, Tseng LJ, et al. Efficacy and safety of sildenafil in men with serotonergic antidepressant-associated erectile dysfunctions: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry. 2006;67(2):240-6. PMID [16566619]
5. Gopalakrishnan R, Jacob KS, Kuruvilla A, Vasantharaj B, John JK. Sildenafil in the treatment of antipsychotic-Induced erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose, two-way crossover trial. Am J Psychiatry. 2006;163(3):494-9. PMID [16513872]
6. Nurnberg HG, Hensley PL, Heiman SR, Croft HA, DeBattista C, Paine S. Sildenafil treatment of women with antidepressant-associated sexual dysfunction: a randomized controlled trial. JAMA. 2008;300(4):395-404. PMID [18647982]
7. Xiao Y, Wang J, Luo H. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;4:CD009427. PMID [22513975]
8. Safarinejad MR, Taghva A, Shekarchi B, Safarinejad Sh. Safety and efficacy of sildenafil citrate in the treatment of Parkinson-emergent erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. Int J Impot Res. 2010;22(5):325-35. PMID [20861846]
9. Wang WF, Wang Y, Minhas S, Ralph DJ. Can sildenafil treat primary premature ejaculation? A prospective clinical study. Int J Urol. 2007;14(4):331-5. PMID [17470165]
10. Seibel I, Poli De Figueiredo CE, Telöken C, Moraes JF. Efficacy of oral sildenafil

in hemodialysis patients with erectile dysfunction. J Am Soc Nephrol. 2002;13(11):2770-5. PMID [12397048]

11. Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with  $\alpha$ -blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol. 2012;61(5):994-1003. PMID [22405510]



# SULPIRIDA



**DOGMATIL**

50 mg



**DOGMATIL**

200 mg



**EQUILID**

50 mg



**EQUILID**

200 mg



**SULPAN**

25 mg

## **DOGMATIL (LAB. SANOFI-SYNTHÉLABO)**

- ▶ Caixas com 20 cápsulas de 50 mg;
- ▶ caixas com 20 comprimidos de 200 mg;
- ▶ frascos com 30 mL de solução a 20 mg/mL (1 gota = 1 mg).

## **EQUILID (LAB. SANOFI-AVENTIS)**

- ▶ Caixas com 20 cápsulas de 50 mg;
- ▶ caixas com 20 comprimidos de 200 mg.

## SULPAN (LAB. SANOFI-AVENTIS)

► Caixas com 20 cápsulas com 25 mg de sulpirida + 1 mg de bromazepam.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A sulpirida é um AP derivado do grupo das benzamidas. Sua absorção ocorre em 4 a 5 horas. A biodisponibilidade do fármaco é de 25 a 35%, com variações individuais significativas.<sup>1</sup> Apresenta perfil de absorção de duplo-pico, sugerindo taxas de absorção diferentes ao longo do TGI.<sup>2</sup> Suas concentrações plasmáticas são proporcionais às doses administradas, ocorrendo baixa difusão para o SNC. A taxa de ligação proteica é de aproximadamente 40%, e sua meia-vida plasmática, de 7 horas. A eliminação da sulpirida ocorre principalmente por via renal, sendo excretada inalterada na urina (92%). Cruza a barreira hematoencefálica com dificuldade e, por ser hidrofílica, tem baixa penetração no SNC.<sup>1</sup>

Existem evidências de eficácia da sulpirida no tratamento dos sintomas da esquizofrenia, sendo um medicamento de escolha principalmente naqueles pacientes que apresentam sintomas negativos predominantes e que exibem muitos ECEs com outros APs.<sup>3,4</sup>

Foi eficaz, ainda, associada a estabilizadores do humor em episódio de mania grave, com sintomas psicóticos, e no tratamento de pacientes com esquizofrenia refratária associada à clozapina.<sup>5</sup>

As doses necessárias para combater sintomas psicóticos produtivos variam de 400 a 1.200 mg, administradas em 2 tomadas diárias. Em doses menores, entre 50 e 150 mg, tem sido usada no tratamento de sintomas negativos da esquizofrenia<sup>6</sup> e como adjuvante em transtornos depressivos.<sup>7</sup>



### FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO



A sulpirida é considerada um APA devido ao seu baixo índice de ECEs, possivelmente em razão da pouca afinidade por receptores  $D_2$  no sistema nigroestriatal. Apresenta um mecanismo de ação dose-dependente, pois, em doses altas, tem ação neuroléptica e, em doses baixas, efeito desinibitório. Esse mecanismo deve-se, provavelmente, ao bloqueio preferencial de receptores  $D_2$  pré-sinápticos, resultando em uma ação dopaminérgica (o bloqueio pré-sináptico aumenta o *turnover* dopaminérgico). Com doses maiores, bloqueia os receptores pós-sinápticos, sendo muito mais potente no bloqueio de receptores  $D_2$  e  $D_3$  do que dos receptores  $D_4$  e  $D_1$ . Tem baixa afinidade com receptores  $\alpha$ -adrenérgicos,  $5-HT_2$  e muscarínicos, causando pouca sedação e hipotensão. Seus efeitos de bloqueio dopaminérgico no sistema tuberoinfundibular promovem aumento na prolactina e, conseqüentemente, galactorreia.<sup>3,5</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* boca seca, constipação, hiperprolactinemia, sedação e galactorreia (dose-dependentes).

*Menos comuns:* acatisia, abstinência, agitação, alteração no ECG, alteração da função hepática, amenorreia, amnésia, anorexia, ansiedade, ataxia, aumento do apetite, cáries, congestão nasal, convulsão, crises oculogíricas, déficit cognitivo, *delirium*, dependência, depressão da medula óssea, discinesia tardia, distonia tardia, ER, excitação, fadiga, ganho de peso, glaucoma (precipitação do), hiperglicemia, hiporreflexia, hipotensão postural, hipertensão arterial, icterícia, impotência, inquietude, leucocitose, leucopenia, pseudoparkinsonismo, *rash* cutâneo, redução do limiar convulsivante, relaxamento muscular, retenção urinária, rigidez muscular, salivação, ECEs, SNM, sonolência, taquicardia, tontura, torcicolo, tremores finos, urticária, vertigem, visão turva, xeroftalmia.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ esquizofrenia.<sup>3</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ episódio de mania grave, com sintomas psicóticos, associada a estabilizadores do humor;<sup>5</sup>
- ▶ esquizofrenia refratária, como adjuvante;<sup>6</sup>
- ▶ episódios depressivos, como adjuvante;<sup>7</sup>
- ▶ associada ao lítio, no tratamento da depressão bipolar;<sup>8</sup>
- ▶ transtorno de sintomas somáticos e transtornos relacionados;<sup>9</sup>
- ▶ transtorno de Tourette;<sup>10</sup>
- ▶ síndromes vertiginosas (a dose pode variar entre 150 e 300 mg/dia);
- ▶ como antiemético;
- ▶ na amamentação, para induzir e manter a produção de leite.



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTA**

- ▶ Feocromocitoma: sua ação estimulante dopaminérgica pode desencadear crises hipertensivas em pacientes com FEO ainda latente e em hipertensos.

## RELATIVAS

- ▶ IR;
- ▶ em pacientes muito agitados, em virtude da ação estimulante dopaminérgica;
- ▶ hipertensos graves: sua ação estimulante dopaminérgica pode desencadear crises hipertensivas;
- ▶ em pacientes com *miastenia gravis*.



## INTOXICAÇÃO

É caracterizada por excitação do SNC com agitação, *delirium* e ECEs graves, como tremores, rigidez muscular e catatonia. Podem ocorrer arritmias cardíacas e bloqueio AV, mais comuns com outros APs. A diminuição dos níveis de consciência e a depressão do sistema nervoso podem estar presentes. Há registro de superdose com até 16 g, sem ocorrência de óbito.

O tratamento consiste em monitoramento apropriado, diurese osmótica alcalina e uso de antiparkinsonianos.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Estudos de teratogenia não mostraram toxicidade fetal da sulpirida, e não há registro de malformação em consequência de seu uso durante a gravidez. Entretanto, sua segurança durante esse período não foi devidamente estabelecida. Como regra, sempre que possível, evitar o uso desse medicamento no 1º e no 3º trimestres, preferindo agentes mais conhecidos e utilizados na gravidez.

## **LACTAÇÃO**

A sulpirida é detectada no leite humano. No entanto, não foram relatados efeitos adversos no bebê.

## **CRIANÇAS**

Estudos demonstraram que pode ser usada em crianças e adolescentes.

## **IDOSOS**

Pode ser usada nessa faixa etária, mas alguns pacientes toleram melhor doses mais baixas.



## **PRECAUÇÕES**

1. Evitar uso na menopausa, devido ao aumento dos níveis de prolactina.
2. Associada ao álcool pode causar aumento de sedação.
3. Evitar uso em pacientes com epilepsia, uma vez que pode diminuir o limiar convulsivo.
4. Evitar uso em pacientes com DP.
5. Evitar uso em hipertensos graves: sua ação estimulante dopaminérgica pode desencadear crises hipertensivas.
6. Evitar uso em pacientes com disfunção hipofisária, pois pode causar hiperprolactinemia.
7. Evitar uso em pacientes com neoplasias mamárias prolactino-dependentes.
8. O uso de APs em idosos com demência aumenta o risco de morte em comparação ao placebo.
9. A sulpirida deve ser evitada em pacientes que usam substâncias que aumentam o intervalo QT.
10. Como outros APs, a sulpirida pode causar SNM.

## **REFERÊNCIAS**

1. Mucci A, Nolfé G, Maj M. Levosulpiride: a review of its clinical use in psychiatry. *Pharmacol Res.* 1995;31(2):95-101. PMID [7596960]
2. Helmy S. Therapeutic drug monitoring and pharmacokinetic compartmental analysis of sulpiride double-peak absorption profile after oral administration to human volunteers. *Biopharm Drug Dispos.* 2013;34(5):288-301. PMID [23585286]
3. Wang J, Sampson S. Sulpiride versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4:CD007811. PMID [24729184]



4. Lai EC, Chang CH, Kao Yang YH, Lin SJ, Lin CY. Effectiveness of sulpiride in adult patients with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2013;39(3):673-83. PMID [22315480]
5. Licht RW. Drug treatment of mania: a critical review. *Acta Psychiatr Scand.* 1998;97(6):387-97. PMID [9669508]
6. Wang J, Omori IM, Fenton M, Soares B. Sulpiride augmentation for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2010;36(2):229-30. PMID [20061345]
7. Ruther E, Degner D, Munzel U, Brunner E, Lenhard G, Biehl J, et al. Antidepressant action of sulpiride. Results of a placebo-controlled double-blind trial. *Pharmacopsychiatry.* 1999;32(4):127-35. PMID [10505482]
8. Bocchetta A, Bernardi F, Burrai C, Pedditzi M, Del Zompo M. A double-blind study of L-sulpiride versus amitriptyline in lithium-maintained bipolar depressives. *Acta Psychiatr Scand.* 1993;88(6):434-9. PMID [8310852]
9. Rouillon F, Rahola G, Van Moffaert M, Lopes RG, Dunia I, Soma-D Study Team. Sulpiride in the treatment of somatoform disorders: results of a European observational study to characterize the responder profile. *J Int Med Res.* 2001;29(4):304-13. PMID [11675904]
10. Ho CS, Chen HJ, Chiu NC, Shen EY, Lue HC. Short-term sulpiride treatment of children and adolescents with Tourette syndrome or chronic tic disorder. *J Formos Med Assoc.* 2009;108(10):788-93. PMID [19864199]



# SUVOREXANT

## **BELSOMRA (LAB. MERCK)**

► Caixas com 30 comprimidos de 5, 10, 15 ou 20 mg.

Obs.: Ainda não comercializado no Brasil.



## **FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR**

O suvorexant é um antagonista dos receptores da orexina e é o primeiro medicamento dessa classe aprovado para uso clínico no tratamento da insônia.

A farmacocinética do suvorexant sofre alteração na presença de alimentos, principalmente aqueles com alto teor de gordura. Em jejum, o pico de concentração sérica ocorre em aproximadamente 2 horas após a ingestão (variando entre 0,5 e 6 horas). A ingestão com refeição gordurosa não afeta a  $C_{\text{máx}}$  do fármaco, mas pode atrasar seu pico de concentração em até 1,5 hora, atrasando seu efeito clínico. O tempo de meia-vida situa-se em torno de 12 horas. Tem biodisponibilidade absoluta média de 82%. O suvorexant circula extensamente ligado às proteínas plasmáticas (> 99%) e sofre metabolismo hepático, principalmente pela CYP3A, com menor contribuição da CYP2C19. Aproximadamente 66% são eliminados nas fezes, e 23%, na urina.<sup>1,2</sup>

O suvorexant foi aprovado pela FDA em agosto de 2014 para o tratamento da insônia.<sup>1,2</sup> Ensaios clínicos<sup>3-5</sup> e uma metanálise<sup>6</sup> evidenciam sua eficácia e sua tolerabilidade no tratamento da insônia caracterizada por dificuldades tanto com o início quanto com a manutenção do sono. Nesses estudos, os pacientes que utilizaram o medicamento tiveram início mais rápido do sono e menos despertares noturnos que pacientes que utilizaram placebo. Não há evidências de dependência física após uso prolongado ou de sintomas de abstinência após descontinuação abrupta nos ensaios clínicos realizados

até o momento. Ainda não foram realizados estudos comparando o suvorexant com outros medicamentos para insônia.

A dose média recomendada é de 10 mg/dia. Deve ser ingerido em torno de 30 minutos antes de ir para cama e com uma margem de, no mínimo, 7 horas até o horário planejado para acordar. Caso a dose de 10 mg seja bem tolerada, mas não efetiva, pode-se aumentar a dose até o máximo de 20 mg/dia. Não deve ser utilizado mais de uma vez por noite. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com IR ou com insuficiência hepática de leve a moderada. Em pacientes com insuficiência hepática grave, o uso do suvorexant não é recomendado.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O suvorexant atua por meio de um antagonismo aos receptores de orexina. O sistema orexininérgico desempenha um papel importante na regulação do ciclo de sono-vigília. A redução na ação da orexina, por meio do bloqueio da ligação dos neuropeptídeos orexina A e orexina B aos receptores OX1R e OX2R, parece estar associada a um efeito promotor do sono.<sup>1,2</sup> O receptor OX1R é seletivo para a orexina A, e o receptor OX2R, para orexinas A e B. Os neurônios que contêm orexina estão localizados exclusivamente no hipotálamo dorsal e lateral e na área perifornicial. O antagonismo dos receptores de orexina pode também desencadear efeitos adversos importantes, como sintomas de narcolepsia/cataplexia.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* sonolência, sedação, cefaleia, fraqueza muscular.

*Menos comuns:* alucinações hipnagógicas/hipnopômicas, boca seca, diarreia, infecção do trato respiratório superior, paralisia do sono, piora da depressão/ideação suicida, sintomas cataplexia-like, sonhos anormais, tosse.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- insônia.<sup>1-6</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- Pacientes com narcolepsia.



## INTOXICAÇÃO

Há evidências clínicas muito limitadas quanto à ocorrência e ao manejo de episódios de intoxicação com o suvorexant. Em estudos clínicos iniciais que utilizaram doses de até 240 mg, administradas pela manhã a indivíduos saudáveis, observou-se aumento dose-dependente na frequência e na duração da sonolência.

O tratamento deve incluir monitoramento e medidas de suporte gerais, como garantia de permeabilidade das vias aéreas e hidratação parenteral, se necessário. Se possível, deve ser realizada lavagem gástrica. A função da hemodiálise não está bem estabelecida no manejo da intoxicação com suvorexant. Entretanto, como é um medicamento altamente ligado a proteínas, não se espera que a hemodiálise contribua significativamente para sua eliminação.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

Não há estudos adequados sobre o uso do suvorexant na gestação ou na lactação em humanos. Categoria C da FDA.

## **CRIANÇAS**

A eficácia e a segurança do suvorexant não foram estabelecidas nessa faixa etária.

## **IDOSOS**

Parece não haver diferenças clínicas significativas de eficácia e tolerabilidade do uso de suvorexant entre idosos e pacientes mais novos.



## **LABORATÓRIO**

Não há informações sobre possíveis interferências em exames laboratoriais. Sua dosagem não é utilizada rotineiramente.



## **PRECAUÇÕES**

1. Deve-se ter cautela quanto ao risco de sonolência diurna. Pacientes que dirigem ou operam máquinas perigosas devem ser alertados sobre a possível sonolência produzida pelo suvorexant, principalmente quando utilizados em doses maiores. A sonolência pode persistir, em alguns pacientes, por vários dias após a descontinuação do medicamento.
2. A administração concomitante com outros depressores do SNC (p. ex., BZDs, álcool, ADTs, opioides) aumenta o risco de depressão do SNC. O consumo de bebidas alcoólicas não é recomendado. Pode ser necessário ajuste das doses quando o suvorexant for administrado com outros fármacos depressores do SNC.
3. Uma variedade de alterações cognitivas e comportamentais durante o sono, como amnésia, ansiedade, alucinações e outros sintomas neuropsiquiátricos, tem sido relatada com o uso de medicamentos hipnóticos como o suvorexant. Comportamentos mais complexos, como dirigir, cozinhar, telefonar, associados à amnésia, também têm sido descritos. O uso concomitante de álcool ou outros depressores do SNC parece aumentar a ocorrência desses comportamentos.
4. Podem ocorrer ideação suicida ou piora dos sintomas depressivos; o risco relacionado é dose-dependente. Os pacientes devem ser monitorados



adequadamente e observados de forma atenta quanto à piora clínica e ao RS.

5. Deve-se ter cautela com pacientes com insuficiência respiratória. O suvorexant não foi estudado em pacientes com apneia do sono obstrutiva grave ou com DPOC grave.
6. Os pacientes devem ser instruídos quanto à possível ocorrência dose-dependente de paralisia do sono, alucinações hipnagógicas/hipnopômicas e sintomas relacionados à catalepsia.

## REFERÊNCIAS

1. Yang LP. Suvorexant: first global approval. *Drugs*. 2014;74(5):1817-22. PMID [25227290]
2. Bennett T, Bray D, Neville MW. Suvorexant, a dual orexin antagonist for the management of insomnia. *P T*. 2014;39(4):264-6. PMID [24757363]
3. Herring WJ, Snyder E, Budd K, Hutzelmann J, Snavely D, Liu K, et al. Orexin receptor antagonism for treatment of insomnia: a randomized clinical trial of suvorexant. *Neurology*. 2012;79(23):2265-74. PMID [23197752]
4. Sun H, Kennedy WP, Wilbraham D, Lewis N, Calder N, Li X, et al. Effects of suvorexant, an orexin receptor antagonist, on sleep parameters as measured by polysomnography in healthy men. *Sleep*. 2013;36(2):259-67. PMID [23372274]
5. Michelson D, Snyder E, Paradis E, Chengan-Liu M, Snavely DB, Hutzelmann J, et al. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(5):461-71. PMID [24680372]
6. Citrome L. Suvorexant for insomnia: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved hypnotic –what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract*. 2014;68(12):1429-41. PMID [25231363]



**TADALAFILA**



**CIALIS**

20 mg

## **ADCIRCA (LAB. LILLY)**

- ▶ Caixas com 30 ou 60 comprimidos de 20 mg.

## **CIALIS (LAB. LILLY)**

- ▶ Caixas com 28 comprimidos de 5 mg;
- ▶ caixas com 2, 4, 8 ou 12 comprimidos de 20 mg.



### **FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR**

A tadalafila é rapidamente absorvida após administração oral, atingindo a concentração plasmática máxima em média 2 horas após a ingestão. É amplamente distribuída para os tecidos, com 94% do fármaco plasmático ligado a proteínas em concentrações terapêuticas. Tem meia-vida de 17,5 horas e é excretada predominantemente sob a forma de metabólitos inativos, sobretudo nas fezes (em torno de 61% da dose) e, em menor quantidade, na urina.<sup>1-3</sup> É predominantemente metabolizada pela isoenzima CYP3A4 do citocromo P450. A farmacocinética da tadalafila em indivíduos saudáveis é linear em relação ao tempo e à dose. Com a dose variando entre 5 e 20 mg, a exposição aumenta proporcionalmente em relação à quantidade, sendo sua concentração plasmática de equilíbrio obtida após 5 dias de doses diárias. Não há interação entre a alimentação ou a ingestão de álcool e a tadalafila.<sup>1,2</sup>

A tadalafila é utilizada no tratamento da DE, podendo ser usada conforme necessidade ou de forma contínua. A dose inicial recomendada para o uso sob demanda é de 10 mg, 1 vez ao dia (podendo ser ajustada para 5 ou 20 mg), com a ação surgindo em 30 minutos e permanecendo por até 36 horas. Não deve ser administrada mais de 1 vez ao dia. Para o uso continuado, a dose em geral recomendada é de 5 mg, todos os dias no mesmo horário. O fármaco pode ser usado independentemente da ingestão de alimentos. Como ocorre com todos os inibidores da PDE5, a estimulação tátil e/ou psicológica é necessária para que o medicamento seja eficaz.<sup>1,3</sup>



### **FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO**

O processo fisiológico da ereção envolve o sistema nervoso parassimpático, que, em consequência da estimulação sexual, provoca a liberação, no corpo cavernoso do pênis, de óxido nítrico, um agente vasodilatador. O óxido nítrico liga-se a receptores da enzima guanilato ciclase, o que, por sua vez, provoca aumento nos níveis de GMPc, responsável pelo relaxamento da musculatura lisa arterial.

A tadalafila restaura a capacidade de obtenção e manutenção da ereção peniana em homens com DE pelo aumento do fluxo sanguíneo no pênis durante e imediatamente após a estimulação sexual. Ela inibe de forma seletiva a PDE5, uma enzima responsável pela degradação do GMPc. A inibição resulta em aumento nos níveis de GMPc, redução do cálcio intracelular, maior relaxamento da parede das artérias, aumento do fluxo sanguíneo e ereção. Os efeitos da tadalafila só se manifestam se houver estimulação sexual e não persistem se ela cessar.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* cefaleia, dispepsia, rubor facial, mialgia.

*Menos comuns:* congestão nasal, coriorretinopatia serosa central, dor lombar, náusea, vômito, tontura.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ DE.<sup>4,5</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ EP;<sup>6</sup>
- ▶ sintomas do trato urinário inferior devidos a hiperplasia prostática;<sup>7</sup>
- ▶ hipertensão arterial pulmonar.



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade ao fármaco ou a quaisquer componentes da fórmula;
- ▶ DCV subjacente grave (i.e., angina instável ou insuficiência cardíaca grave – New York Heart Association graus III ou IV), a função sexual geralmente se encontra bastante comprometida, existindo contraindicação de uso de todo e qualquer inibidor da PDE5 (“restrição de classe farmacológica”);<sup>1,8</sup>
- ▶ uso de nitratos, pois os inibidores da PDE5 podem potencializar seus efeitos hipotensivos;
- ▶ existência de outro tipo de tratamento para DE;
- ▶ menores de 18 anos e mulheres.



## INTOXICAÇÃO

Em caso de superdose, medidas de suporte gerais devem ser adotadas conforme a necessidade. Doses únicas de até 500 mg foram administradas a indivíduos saudáveis, e doses múltiplas diárias de até 100 mg por dia, a pacientes. Os eventos adversos foram similares àqueles observados em quantidades menores.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **CRIANÇAS**

A tadalafila não foi avaliada em indivíduos com menos de 18 anos.<sup>1</sup>

## IDOSOS

Apesar de apresentarem menor *clearance*, não há necessidade de ajuste de dose.<sup>1,4</sup>



## PRECAUÇÕES

1. Antes de o tratamento farmacológico ser considerado, realizar anamnese e exame físico cuidadosos para determinar as possíveis causas da DE (físicas, psicológicas) e, se possível, tratá-las.
2. Considerar o perfil cardiovascular dos pacientes, uma vez que há certo grau de risco cardíaco associado à atividade sexual. Eventos cardiovasculares relevantes, incluindo hemorragia cerebrovascular, IAM, morte súbita de origem cardiovascular, AIT e arritmia ventricular, foram descritos após a comercialização de outro medicamento oral, inibidor da PDE5. Entretanto, não foram encontradas diferenças clinicamente relevantes na incidência de dosagens laboratoriais anormais nem alterações eletrocardiográficas entre homens tratados com tadalafila ou placebo.<sup>8</sup>
3. Insuficiência hepática: a exposição (AUC) à tadalafila em indivíduos com insuficiência hepática de leve a moderada (Child-Pugh classes A e B) não deve ultrapassar 10 mg por dia. Seu uso não é recomendado a pacientes classe C.<sup>1</sup>
4. IR: em indivíduos com IR leve (*clearance* de creatinina 51 a 80 mL/min) ou moderada (*clearance* de creatinina 31 a 50 mL/min), a exposição à tadalafila foi mais alta do que em sujeitos saudáveis.<sup>1</sup> As recomendações são de redução e de espaçamento de doses (p. ex., a cada 48 ou 72 horas).
5. Utilizar com cautela em pacientes com deformidade anatômica peniana (i.e., angulação excessiva, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie) ou que apresentem condições que predisponham ao priapismo (p. ex., anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).
6. O uso da tadalafila associado a  $\alpha$ -bloqueadores, anti-hipertensivos e álcool pode aumentar o risco de hipotensão.

## REFERÊNCIAS



1. Cialis: tadalafila [Internet]. Lilly; c2014 [capturado em 11 fev 2015]. Disponível em: <http://www.cialis.com>.
2. Montorsi F, Salonia A, Deho F, Cestari A, Guazzoni G, Rigatti P, et al. Pharmacological management of erectile dysfunction. BJU Int. 2003;91(5):446-54. PMID [12603396]
3. Patterson B, Bedding A, Jewell H. The effect of intrinsic and extrinsic factors on the pharmacokinetic properties of tadalafil (IC351). Int J Impot Res. 2001;13 Suppl 4:A120.
4. Brock G, Mc Mahon C, Chen KK, Costigan T, Shen W, Watkins V, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. J Urol. 2002;168(4 Pt 1):1332-6. PMID [12352386]
5. Tsertsvadze A, Fink HA, Yazdi F, MacDonald R, Bella AJ, Ansari MT, et al. Oral phosphodiesterase – 5 inhibitors and hormonal treatments for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2009;151(9):650-61. PMID [19884626]
6. Gökçe A, Halis F, Demirtas A, Ekmekcioglu O. The effects of three phosphodiesterase type 5 inhibitors on ejaculation latency time in lifelong premature ejaculators: a double-blind laboratory setting study. BJU Int. 2011; 107(8):1274-7. PMID [21929518]
7. Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with  $\alpha$ -blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol. 2012;61(5):994-1003. PMID [22405510]
8. Emmick J, Stuewe S, Mitchell M. Overview of the cardiovascular effects of tadalafil. Eur Heart J. 2002;4:H32-H47.



# TIAGABINA

## GABITRIL (LAB. CEPHALON)

► Comprimidos de 2, 4, 12 ou 16 mg.

Obs.: Medicamento atualmente não disponível para comercialização no Brasil.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A tiagabina é um anticonvulsivante usado com outros medicamentos para tratar convulsões parciais resistentes.<sup>1</sup> Tem meia-vida de 2 a 5 horas quando administrada com indutores enzimáticos (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, entre outros) e de 7 a 9 horas quando administrada sem indutores enzimáticos. A absorção é rápida, com pico plasmático ocorrendo em 45 minutos em pacientes em jejum, e prolongada pela presença de alimentos. Liga-se em 96% às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina e à  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida. A metabolização é hepática, principalmente pela CYP3A4. É bem absorvida por VO, com disponibilidade de 90%. É excretada primariamente como metabólitos pelas fezes (63%) e pela urina (25%). Apenas 2% são excretados inalterados. Atinge nível sérico estável em 2 dias. A relação entre nível sérico e resposta clínica não está bem estabelecida. Em ensaios clínicos, as concentrações plasmáticas atingidas com doses de 30 a 56 mg/dia variaram de < 1 ng/mL a 234 ng/mL.

A metabolização da tiagabina é aumentada em aproximadamente 60% com o uso concomitante de indutores enzimáticos. A dose inicial deve ser ajustada conforme o uso desses medicamentos. Para epilepsia, em pacientes em uso de indutores enzimáticos, iniciar com 4 mg/noite, com aumento semanal de 4 a 8 mg até resposta clínica ou dose máxima de 56 mg/dia, dividida em 2 a 4 tomadas. A dose habitual de manutenção é de 32 a 56 mg/dia. Em crianças (maiores de 12 anos) e adolescentes, a dose máxima é de

56 mg/dia. A concentração plasmática estimada em pacientes sem uso concomitante de indutores enzimáticos é 2 vezes maior, e a dose final necessária possivelmente será a metade.

A tiagabina vem sendo testada em outros transtornos além da epilepsia. Em relação à dependência de álcool, um estudo aberto realizado em 2009<sup>2</sup> comparou tiagabina associada ao tratamento-padrão (que incluía uso de BZDs e TCC) *versus* tratamento-padrão isolado. A dose usada foi de 15 a 20 mg/dia. O grupo tratado com tiagabina mostrou resultados superiores no manejo de sintomas depressivos, ansiedade e fissura, além de menor incidência de recaída, quando comparado ao grupo de tratamento-padrão.

Os resultados do uso da tiagabina no tratamento da dependência de cocaína são conflitantes. Um estudo controlado que envolveu 76 pacientes comparou a tiagabina à gabapentina e ao placebo e mostrou que a tiagabina em dose de 25 mg/dia foi superior tanto à gabapentina quanto ao placebo. O desfecho avaliado foi incidência de recaída. Todos os pacientes também receberam metadona.<sup>3</sup> Já em outro estudo, que envolveu 140 pacientes, a tiagabina foi igual ao placebo em relação à incidência de recaída.<sup>4</sup>

Estudos preliminares sugerem que a tiagabina possa ser útil no tratamento da ansiedade. Em um estudo aberto, 54 pacientes com TAS foram tratados com doses de até 16 mg. O resultado desse estudo sugere que o fármaco pode ser uma opção no tratamento desse transtorno.<sup>5</sup> Outro estudo, publicado em 2005, mostrou que a tiagabina é útil como potencializador em pacientes com sintomas de ansiedade.<sup>6</sup>

Em relação ao TB, até o momento, não há evidência na literatura de que a tiagabina seja útil em seu manejo. O achado é corroborado por duas metanálises da Cochrane.<sup>7,8</sup>

Em 2006, um estudo aberto com 15 pacientes testou a tiagabina em monoterapia para pacientes com depressão com sintomas de ansiedade e verificou melhora sintomática.<sup>9</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O mecanismo de ação da tiagabina não está bem esclarecido. Experimentos *in vitro* sugerem haver aumento da atividade gabaérgica pela inibição da recaptação pré-sináptica do GABA, aumentando a disponibilidade do neurotransmissor para o

neurônio pós-sináptico. Sugerem também que o medicamento não interfere na recaptação de dopamina, noradrenalina, serotonina e glutamato.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* diminuição da concentração, fraqueza, náusea, nervosismo, sonolência, tontura, tremor.

*Menos comuns:* agitação, alteração nas provas de função hepática, alterações visuais, alucinações, anemia, ataxia, confusão, convulsão, depressão, diarreia, dificuldades de memória, disartria, dor no peito, edema, enxaqueca, epistaxe, estado de mal epilético, euforia, ganho de peso, hemorragia, hipocalcemia, hiponatremia, hiper/hipocinesia, hiper/hipotonia, hiporreflexia, ideação suicida, insônia, leucopenia, mialgia, miastenia, mioclonia, palpitação, parestesia, rash cutâneo, retenção e urgência urinárias, síncope, sintomas paranoides, taquicardia, úlceras orais, vertigem, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ epilepsia parcial, como tratamento adjuvante.

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ alcoolismo – tratamento adjuvante em fase de desintoxicação;
- ▶ dependência de cocaína – tratamento adjuvante em fase de desintoxicação;
- ▶ sintomas ansiosos (tratamento adjuvante) e TAS;
- ▶ depressão com sintomas ansiosos em monoterapia.



## CONTRAINDICAÇÕES

- Pacientes com hipersensibilidade ao fármaco ou a algum componente de sua formulação.



## INTOXICAÇÃO

A experiência com intoxicação é limitada. O quadro clínico inclui sonolência, agitação, alteração do nível de consciência, hostilidade, depressão, fraqueza, mioclonias, depressão respiratória, crise convulsiva e estado epiléptico. Não há casos fatais relatados com doses de até 720 mg; alguns pacientes necessitaram de manejo em UTI.

## MANEJO

- ▶ Não há antídoto específico.
- ▶ Realizar indução de vômito ou lavagem gástrica quando indicado.
- ▶ Instituir medidas de suporte intensivo.
- ▶ A diálise não é útil, em função da metabolização predominantemente hepática.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Não há estudos com humanos, portanto o risco não pode ser excluído. Estudos com animais foram positivos para teratogênese com uso de tiagabina. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Não é recomendada na lactação.



## **CRIANÇAS**

A eficácia e a segurança não foram estabelecidas em crianças com menos de 12 anos.

## IDOSOS

A farmacocinética é similar em adultos e idosos saudáveis.



## LABORATÓRIO

Recomenda-se monitoramento laboratorial com hemograma, função renal e função hepática.



## PRECAUÇÕES

1. A insuficiência hepática reduz o *clearance* do fármaco, sendo necessário ajuste da dose nessa condição e uso com cautela. Não é necessário ajuste da dose em caso de IR ou hemodiálise.
2. O metabolismo da tiagabina aumenta quando usada concomitantemente com agentes indutores do sistema microsossomial hepático (carbamazepina, fenitoína, etc.). É necessário ajuste da dose nessa condição e na interrupção.
3. Pode causar depressão do SNC. Comunicar os pacientes sobre esse risco.
4. Pode causar síndrome de Stevens-Johnson, e casos fatais foram relatados. Descontinuar o medicamento na presença de sinais de hipersensibilidade.
5. Foi reportada ideação suicida no uso de vários anticonvulsivantes.
6. O uso em condições não bem estabelecidas, em pacientes sem epilepsia, produziu crises convulsivas e estado epiléptico em alguns indivíduos. Nesse caso, descontinuar a tiagabina e investigar outras causas de crise convulsiva. Também deve-se ter cautela ao prescrever o medicamento a pacientes com história de estado de mal epiléptico ou de alterações no EEG.
7. A retirada deve ser gradual, devido ao risco de crise convulsiva de rebote.

## REFERÊNCIAS

1. Pulman J, Hutton JL, Marson AG. Tiagabine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD001908. PMID [24500879]
2. Paparrigopoulos T, Tzavellas E, Karaiskos D, Malitas P, Liappas I. An open pilot study of tiagabine in alcohol dependence: tolerability and clinical effects. *J Psychopharmacol*. 2010;24(9):1375-80. PMID [19346278]
3. González G, Desai R, Sofuoglu M, Sofuoglu M, Poling J, Oliveto A, et al. Clinical efficacy of gabapentin versus tiagabine for reducing cocaine use among cocaine dependent methadone-treated patients. *Drug Alcohol Depend*. 2007;87(1):1-9. PMID [16930857]
4. Winhusen T, Somoza E, Ciraulo DA, Harrer JM, Goldsmith RJ, Grabowski J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of tiagabine for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2007;91(2-3):141-8. PMID [17629631]
5. Dunlop BW, Papp L, Garlow SJ, Weiss PS, Knight BT, Ninan PT. Tiagabine for social anxiety disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2007;22(4):241-46. PMID [17476705]
6. Schwartz TL, Azhar N, Husain J, Nihalani N, Simionescu M, Coovert D, et al. An open-label study of tiagabine as augmentation therapy for anxiety. *Ann Clin Psychiatry*. 2005;17(3):167-72. PMID [16433059]
7. Vasudev A, Macritchie K, Rao SK, Geddes J, Young AH. Tiagabine for acute affective episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD004694. PMID [23235614]
8. Vasudev A, Macritchie K, Rao SN, Geddes J, Young AH. Tiagabine in the maintenance treatment of bipolar disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (12):CD005173. PMID [22161389]
9. Carpenter LL, Schechter JM, Tyrka AR, Mello AF, Mello MF, Haggarty R, et al. Open-label tiagabine monotherapy for major depressive disorder with anxiety. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(1):66-71. PMID [16426090]



# TIANEPTINA



**STABLON**

12,5 mg

## STABLON (LAB. SERVIER)

► Caixas com 30 ou 60 drágeas de 12,5 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A tianeptina é uma molécula derivada dos ADTs. É bem absorvida por VO, atingindo o pico de concentração plasmática em torno de 1 hora após a ingestão. Sua biodisponibilidade é de 99%, e não sofre metabolismo hepático de primeira passagem. Liga-se intensamente às proteínas plasmáticas (95%). É oxidada no fígado (CYP450 2A3, e não 2D6 ou 1A1), sendo menos de 3% excretado na urina de forma inalterada, e 66% sob a forma de metabólitos. Sua farmacocinética é pouco afetada pelo álcool, pela cirrose hepática e pela idade, embora os metabólitos sejam mais elevados no sangue de idosos do que no de indivíduos jovens. Sua meia-vida é de  $6,3 \pm 2,5$  horas, aumentando em situações de IR e em idosos. Nessas situações, a dose diária deve ser ajustada.<sup>1</sup>

A tianeptina é um antidepressivo eficaz no tratamento do TDM tanto em curto quanto em longo prazo.<sup>1</sup> Em estudos com duração de 4 a 24 semanas, a tianeptina foi comparada a outros antidepressivos, como amitriptilina, imipramina, mianserina, paroxetina e fluoxetina, demonstrando eficácia equivalente.<sup>1</sup> Uma metanálise que comparou a tianeptina com fluoxetina, paroxetina e sertralina no tratamento agudo do TDM também confirmou que a eficácia da tianeptina foi similar à encontrada nesses ISRSs.<sup>2</sup>

A dose recomendada é de 12,5 mg, 3 vezes ao dia (25 a 50 mg/dia), antes das principais refeições. Pode ser iniciada já na dose ideal. Em idosos com mais de 70 anos e nos casos de IR, é sugerida a dose de 12,5 mg 2 vezes ao dia.



### FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A tianeptina, ao contrário dos outros antidepressivos, aumenta a recaptação de

serotonina nos terminais nervosos serotoninérgicos presentes no córtex, no hipocampo e no sistema límbico. É isenta de efeitos anticolinérgicos, não produz alterações significativas no ECG e na PA, não induz modificações de peso, não causa perturbações no ciclo sono-vigília e tem baixa propensão para abuso ou dependência. Tem efeito ansiolítico sem causar sedação e, consequentemente, sem afetar a memória, a atenção ou outras funções cognitivas. Estudos mais recentes têm demonstrado que a tianeptina potencializa a plasticidade e a sobrevivência neuronal e previne a toxicidade por glutamato e a atrofia celular cerebral induzida pelo estresse.<sup>1</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* ansiedade, anorexia, astenia, boca seca, cefaleia, constipação, dificuldade de concentração, dor abdominal, hipotensão postural, insônia, náusea, perda de memória, pesadelos, sonolência, tontura, vertigem.

*Menos comuns:* abstinência, agitação, alergia, alteração do paladar, calorões, dor epigástrica, dor precordial, dor lombar, extrassístoles, flatulência, ganho de peso, insuficiência hepática, irritabilidade, mialgia, palpitação, prurido, taquicardia, tremores, visão turva, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ TDM com ou sem sintomas de ansiedade;<sup>1,2</sup>
- ▶ distímia;<sup>1,2</sup>
- ▶ TDM no idoso.<sup>1,2</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ TDM em pacientes com dependência de álcool em abstinência;<sup>1-3</sup>

- ▶ TEPT;<sup>4</sup>
- ▶ TDM associada a DE;<sup>5</sup>
- ▶ TDM na DP;<sup>6</sup>
- ▶ TDAH;<sup>7</sup>
- ▶ tratamento da irritabilidade em crianças com TEA;<sup>8</sup>
- ▶ síndrome do colón irritável.<sup>9</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Crianças menores de 15 anos;
- ▶ associação a IMAOs;
- ▶ associação a mianserina.



## INTOXICAÇÃO

Existem poucos relatos de caso de superdoses com tianeptina. Há um caso de suicídio de um paciente com superdosagem de tianeptina associada ao uso de álcool. O seguimento de 380 pacientes com TDM por até 1 ano verificou que 7 deles que tentaram suicídio com esse medicamento tiveram boa recuperação, mesmo tendo ingerido outras substâncias simultaneamente. Outros 14 pacientes que ingeriram doses elevadas (10 a 60 cp com ou sem álcool ou outros agentes psicotrópicos) também tiveram um curso favorável, recuperando-se sem complicações graves. O tratamento do quadro de intoxicação consiste em lavagem gástrica, controle dos sinais vitais e medidas de apoio.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS



## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

Em estudos com animais, não houve evidência de efeitos sobre as funções reprodutivas, com passagem transplacentária pequena e sem acúmulo fetal. Como não há experiência com a tianeptina em gestantes e em lactantes, não deve ser usada nessas populações.

## **CRIANÇAS**

Há escassez de estudos sobre a tianeptina em crianças. Em um ensaio clínico com 12 crianças com TEA, a tianeptina foi bem tolerada e apresentou eficácia no tratamento da irritabilidade nesses pacientes.<sup>8</sup>

## **IDOSOS**

É efetiva e bem tolerada em idosos, pois tem efeitos anticolinérgicos muito discretos e praticamente nenhuma ação sobre o aparelho cardiocirculatório.



## **LABORATÓRIO**

Embora infrequente, a tianeptina pode causar lesão hepatocelular, caracterizada sobretudo por aumento das enzimas hepáticas ALT e AST. Em casos graves, pode ser observado aumento da concentração da bilirrubina associado a decréscimo no tempo de protrombina. Nesses casos, a tianeptina deve ser imediatamente retirada, devido ao risco de hepatite fulminante.



## **PRECAUÇÕES**

1. Como ocorre com os outros antidepressivos, recomenda-se o monitoramento dos pacientes em relação ao RS, especialmente no início do tratamento.
2. Na interrupção do tratamento, sugere-se a redução progressiva da dose durante 7 a 14 dias.
3. É necessário um período mínimo de 2 semanas entre o fim de tratamento com um IMAO e o início do tratamento com tianeptina. Já a substituição da tianeptina por um IMAO pode ocorrer após um intervalo livre de 24 horas sem uso de tianeptina.
4. Em caso de anestesia geral, é conveniente advertir o anestesiológico e suspender o tratamento de 24 a 48 horas antes do procedimento cirúrgico.
5. Deve-se ponderar risco e benefício ao se utilizar esse medicamento em pacientes com insuficiência hepática. Deve-se discutir o seguimento periódico das enzimas hepáticas, embora não exista nenhuma recomendação formal.<sup>10</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Kasper S, McEwen BS. Neurobiological and clinical effects of the antidepressant tianeptine. *CNS Drugs*. 2008;22(1):15-26. PMID [18072812].
2. Kasper S, Olie JP. A meta-analysis of randomized controlled trials of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression. *Eur Psychiatry*. 2003;17(3):331-40. PMID [15177089].
3. Malka R, Lôo H, Souche A, Marey C, Kamount A. Long-term administration of tianeptine in depressed patients after alcohol withdrawal. *Br J Psych*. 1992;160(15):66-71. PMID [1389025].
4. Onder E, Tural U, Aker T. A comparative study of fluoxetine, moclobemide, and tianeptine in the treatment of posttraumatic stress disorder following an earthquake. *Eur Psychiatry*. 2006;21(3):174-9. PMID [15964747].
5. El-Shafey H, Atteva A, el-Maqd SA, Hassanein A, Fathy A, Shamloul R. Tianeptine can be effective in men with depression and erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2006;3(5):910-7. PMID [16942535].
6. Levin OS. Coaxil (tianeptine) in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Neurosci Behav Physiol*. 2007;37(4):419-24. PMID [17457538].
7. Niederhofer H. Tianeptine as a slightly effective therapeutic option for attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology*. 2004;49(3):130-3. PMID [15034228].
8. Niederhofer H, Staffen W, Mair A. Tianeptine: a novel strategy of psychopharmacological treatment of children with autistic disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2003;18(5):389-93. PMID [12858327].
9. Sohn W, Lee OY, Kwon JG, Park KS, Lim YJ, Kim TH, et al. Tianeptine vs amitriptyline for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhea: a multicenter, open-label, non-inferiority, randomized controlled study. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(9):860-e398. PMID [22679908].
10. Voican CS, Corruble E, Naveau S, Perlemuter G. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *Am J Psychiatry*. 2014;171(4):404-15. PMID [24362450].



# TIORIDAZINA



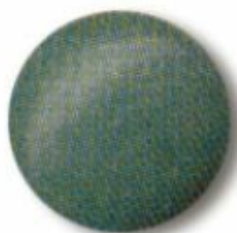
**MELLERIL**  
10 mg



**MELLERIL**  
25 mg



**MELLERIL**  
50 mg



**MELLERIL**  
100 mg



**MELLERIL**  
200 mg



**UNITIDAZIN**  
50 mg

## **MELLERIL (LAB. NOVARTIS)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 10, 25, 50 ou 100 mg;
- ▶ caixas com 20 comprimidos na forma *retard* de 200 mg;
- ▶ frascos com 50 mL/30 mg por mL, com dosador graduado em mg (25, 50 e 100 mg).

## UNITIDAZIN (LAB. UNIÃO QUÍMICA)

- Caixas com 20 drágeas de 10, 25, 50 ou 100 mg;
- caixas com 20 comprimidos na forma *retard* de 200 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A tioridazina é um derivado piperidínico do grupo das fenotiazinas. É metabolizada no fígado, dando origem a 2 metabólitos: a mesoridazina e a sulforidazina. A concentração plasmática máxima é atingida 1 hora após a ingestão, e a meia-vida é de 24 horas.<sup>1</sup>

A eficácia da tioridazina foi comprovada no tratamento dos sintomas psicóticos da esquizofrenia e do transtorno esquizoafetivo. Atualmente, é considerada um fármaco de segunda linha para esses transtornos. Isso ocorre em virtude dos riscos de aumento do intervalo QT e arritmias ventriculares.<sup>2,3</sup> A dose deve ser ajustada individualmente para o controle sintomático. Uma dose de 100 mg de tioridazina é equivalente à mesma dose de clorpromazina.<sup>3</sup> A dose média no episódio agudo varia de 300 a 600 mg, sendo estipulada uma dose máxima de 800 mg ao dia pelo risco de retinopatia pigmentar com quantidades maiores. Em crianças, podem ser usadas doses de 1 a 3 mg/kg/dia. A introdução do medicamento deve ser feita por meio de aumentos graduais, podendo ser fracionada em 2 a 4 tomadas diárias. Em idosos, deve-se iniciar com dose entre 10 e 25 mg 1 a 2 vezes ao dia e fazer aumentos graduais (entre 10 e 25 mg) conforme a necessidade em intervalos de 4 a 7 dias até um máximo de 400 mg. Em pacientes com baixo peso e doença renal ou hepática, recomenda-se iniciar também com doses diárias menores.



### FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A tioridazina age principalmente no sistema dopaminérgico, bloqueando os receptores D<sub>2</sub> nos sistemas mesolímbico e mesofrontal. Ela se diferencia das demais fenotiazinas

(como a clorpromazina) pela maior atividade anticolinérgica e pelo menor bloqueio de receptores D<sub>2</sub> no sistema nigroestriatal, o que a faz ter menos ECEs e mais efeitos anticolinérgicos.<sup>1</sup> Há também ação sobre receptores histaminérgicos, noradrenérgicos e serotoninérgicos, mas em menor grau.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* aumento do apetite, constipação, hipotensão postural, sedação, tontura, tremores finos.

*Menos comuns:* acatisia, agitação, agranulocitose, alteração na condução cardíaca, alteração na função hepática, alteração no ECG (aumento do intervalo QT, depressão do segmento ST e alterações na condução AV), arritmias, ataxia, boca seca, congestão nasal, convulsão, crises oculogíricas, déficit cognitivo, *delirium*, dermatite esfoliativa, diminuição da libido, disartria, discinesia tardia, distonia, ER, fotossensibilidade cutânea, galactorreia, ganho de peso, glaucoma, hiperglicemia, hiperpigmentação cutânea, hiporreflexia, icterícia, íleo paralítico, impotência, incontinência urinária, inquietude, leucocitose, leucopenia, náusea, parkinsonismo, priapismo, *rash* cutâneo, redução do limiar convulsivo, retenção urinária, retinopatia pigmentar, rigidez muscular, salivação, ECEs, SNM, taquicardia, urticária, vertigem, visão turva.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- esquizofrenia (episódios agudos e tratamento de manutenção).<sup>2</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- transtornos neurocognitivos maiores (demências) com agitação;<sup>4</sup>
- psicoses na infância.





## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade ao fármaco;
- ▶ antecedentes de discrasias sanguíneas;
- ▶ estados comatosos ou depressão acentuada do SNC;
- ▶ epilepsia;
- ▶ DCV grave (insuficiência cardíaca, IAM recente);
- ▶ síndrome do QT longo.



## INTOXICAÇÃO

O quadro caracteriza-se por depressão do SNC (sonolência até coma), hipotensão, ECEs, agitação, inquietude, convulsões, febre, boca seca, íleo paralítico e arritmias cardíacas. É importante afastar possibilidade de SNM.

## MANEJO

O manejo é basicamente de suporte e sintomático. As seguintes medidas devem ser adotadas:

- ▶ Fazer lavagem gástrica (no período inicial).
- ▶ Não induzir vômitos, devido ao risco de aspiração.
- ▶ Manter as vias aéreas permeáveis.
- ▶ Na presença de ECEs graves, usar antiparkinsonianos com precaução.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Seu uso é desaconselhado durante a gestação, sendo preferidos APs de alta potência, como o haloperidol.<sup>5</sup>

A tioridazina é excretada no leite materno. Como os riscos para o desenvolvimento do bebê não são conhecidos, a mãe deve ser desencorajada a amamentar se estiver usando o fármaco.

## **CRIANÇAS**

A tioridazina pode ser usada, mas com muita cautela, em crianças. Iniciar com pequenas doses e elevá-las lentamente.

## IDOSOS

O metabolismo hepático mais lento e a maior sensibilidade ao bloqueio dopaminérgico e muscarínico fazem os efeitos colaterais serem mais intensos nos idosos. Além disso, considerar que a idade superior a 65 anos é fator de risco para alterações de condução cardíaca, sendo necessário cuidado ainda maior nesses pacientes quando em uso da tioridazina, devido ao potencial cardiotoxico desse fármaco. Por esses motivos, caso venha a ser utilizada a tioridazina, devem ser usadas doses menores (metade da dose) que as utilizadas em adultos.



## LABORATÓRIO

Pode ocasionar resultados falso-positivos para testes de gravidez. Interfere nos exames de dosagem da bilirrubina urinária (falso-positivo) e na secreção de ACTH (diminui).



## PRECAUÇÕES

1. Sugere-se a realização de hemograma completo e provas de função hepática e de potássio sérico.
2. Recomenda-se a realização de ECG antes do início do tratamento e a repetição após alteração significativa da dosagem utilizada, uma vez que a tioridazina é um dos APs com maior potencial de aumento de intervalo QT.
3. Evitar uso concomitante de depressores do SNC, como o álcool, além de outros medicamentos que possam causar alterações de condução cardíaca, como APTs e ADTs.<sup>6</sup>
4. Ficar atento a sinais de alterações hematológicas (agranulocitose e leucopenia), como febre e dor de garganta.
5. Ter cautela com o uso em pacientes epiléticos, uma vez que a tioridazina é potencial redutora do limiar convulsivo.

6. Deve ser realizada avaliação oftalmológica a cada 2 anos para pacientes sob uso crônico de tioridazina, devido ao risco de retinopatia pigmentar.
7. Pacientes com câncer de mama devem evitar o uso de fenotiazínicos, uma vez que 1/3 desses tumores é prolactino-dependente.
8. Ficar atento ao risco de hipotensão, principalmente em idosos.
9. Pacientes que dirigem ou operam máquinas perigosas devem ser orientados quanto aos efeitos sedativos e à diminuição dos reflexos produzidos pelo medicamento.
10. Para realizar ECT, aconselha-se retirar previamente o fármaco. Entretanto, ele pode ser mantido em pacientes muito agitados.
11. Evitar exposição prolongada ao sol.
12. A forma líquida é incompatível com água, leite, café, chá, sucos não ácidos (maçã, uva, abacaxi, ameixa), refrescos de sabor laranja e citrato de lítio. A tioridazina pode ser ingerida com sucos ácidos (laranja, limão, etc.).
13. O uso de APs em idosos com demência aumenta o risco de morte quando comparado com placebo.
14. Assim como outros APs, a tioridazina pode causar SNM.

## REFERÊNCIAS

1. Schatzberg AF, Nemeroff CB. Essentials of psychopharmacology. 3rd ed. Washington: American Psychiatric Pub; 2013.
2. Fenton M, Rathbone J, Reilly J, Sultana A. Thioridazine for schizophrenia. Cochrane Database Sys Rev. 2007(3):CD001944. PMID [17636691]
3. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry. 2004;161(2 Suppl):1-56. PMID [15000267]
4. Kirchner V, Kelly CA, Harvey RJ. Thioridazine for dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2001(3):CD000464. PMID [11686961]
5. Einarson A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. J Psychiatric Pract. 2009;15(3):183-92. PMID [19461391]
6. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. Lancet. 2000;355(9209):1048-52. PMID [10744090]



# TIOTIXENO

**NAVANE (LAB. PFIZER)**

► Frascos com 100 cápsulas de 1, 2, 5, 10 ou 20 mg.

## NAVANE IM (LAB. PFIZER)

► Ampola de hidrocloreto de tiotixeno a 5 mg/mL.

Obs.: O tiotixeno não é comercializado no Brasil.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O tiotixeno é um derivado tioxantênico com propriedades estruturais e farmacológicas semelhantes às das fenotiazinas piperazínicas.<sup>1,2</sup> É um medicamento com boa absorção após administração oral, metabolizado principalmente pelo fígado e com meia-vida em torno de 30 horas.

É um APT usado no tratamento da esquizofrenia e do transtorno esquizoafetivo. Também pode ser utilizado como adjuvante no tratamento do TB, especialmente nas fases maníacas. Um estudo que comparou o início de ação de APs na mania demonstrou que haloperidol, risperidona e olanzapina iniciaram redução sintomática em 2 dias, enquanto a clorpromazina e o tiotixeno foram considerados os mais lentos (com início da resposta em 2 semanas ou mais tempo).<sup>3</sup>

A dose deve ser ajustada conforme as necessidades de cada paciente. Em casos leves, iniciar com 2 mg 3 vezes ao dia. A dose pode ser aumentada conforme indicação, e, com 15 mg/dia, é possível observar resposta efetiva nesses casos. Em quadros mais graves, a dose inicial pode ser de 5 mg 2 vezes ao dia. A dose média costuma ser de 20 a 30 mg/dia, com possibilidade de aumento de até 60 mg/dia em casos raros.<sup>2</sup> Existe uma forma parenteral usada em quadros de agitação psicomotora para tranquilização rápida, mas também não está disponível no Brasil. A dose IM habitual é de 4 mg, de 2 a 4 vezes ao dia. A maioria dos pacientes responde a doses de 16 a 20 mg. A dose máxima da apresentação IM é de 30 mg/dia.<sup>4</sup>



### FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO



O tiotixeno é um AP de baixa potência, com ação principalmente nos receptores  $D_2$ .<sup>1,5</sup> Postula-se que a ação terapêutica deva-se ao bloqueio dopaminérgico dos sistemas mesolímbico e mesofrontal. Os ECEs são resultantes da ação no sistema nigroestriatal, e alguns efeitos endócrinos, da ação no trato hipotalâmico-hipofisário. O tiotixeno tem baixa afinidade com receptores de serotonina  $5-HT_1$  e muscarínicos  $M_1$ , moderada afinidade com receptores  $D_1$ ,  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ -adrenérgicos e afinidade muito alta com receptores histaminérgicos  $H_1$  e serotoninérgicos  $5HT_2$ .<sup>1</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* acatisia, distonia, parkinsonismo, sedação, tremores finos.

*Menos comuns:* agitação, agranulocitose, alteração no ECG, amenorreia, anorgasmia, ansiedade, boca seca, câibras, cefaleia, constipação, convulsão, crises oculogíricas, desregulação da temperatura, discinesia tardia, diminuição da libido, ER, elevação transitória de transaminases hepáticas, fotossensibilidade cutânea, galactorreia, ganho de peso, ginecomastia, hipercinesia, hiperglicemia, hipoglicemia, hiponatremia, hipotensão postural, icterícia, impotência, insônia, leucocitose, leucopenia, náusea, priapismo, *rash* cutâneo, redução do limiar convulsivo, retenção urinária, retinopatia pigmentar, síncope, SNM, sudorese, taquicardia, tontura, torcicolo, visão turva, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ esquizofrenia;<sup>1,2</sup>
- ▶ transtorno esquizoafetivo.<sup>1</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ adjuvante no tratamento dos sintomas psicóticos dos transtornos do humor;<sup>1</sup>
- ▶ transtornos da personalidade *borderline* e esquizotípica.<sup>1</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Colapso circulatório;
- ▶ estados comatosos;
- ▶ depressão do SNC;
- ▶ discrasias sanguíneas;
- ▶ hipersensibilidade ao fármaco.<sup>2</sup>



## INTOXICAÇÃO

Podem ocorrer depressão do SNC (sonolência progredindo até o coma), hipotensão, ECEs, torcicolo, câibras, agitação, convulsões, febre e arritmias cardíacas. Deve-se diferenciar esse quadro da SNM ou de tentativas de suicídio e investigar se houve associação a outros depressores do SNC. O tratamento é basicamente de suporte e sintomático.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

Não existem estudos controlados sobre o uso de tiotixeno em gestantes. Pesquisas com animais não evidenciaram efeito teratogênico. O uso de APs durante o terceiro trimestre de gestação está associado a aumento na ocorrência de ECEs em neonatos.<sup>2</sup> O uso de tiotixeno não é recomendado durante a amamentação.<sup>6</sup>

## **CRIANÇAS**

Não é recomendável o uso de tiotixeno em crianças menores de 12 anos, pois a segurança não foi estabelecida nessa faixa etária.<sup>2</sup>

## IDOSOS

Em idosos, é sugerido cautela, iniciando-se o tratamento com doses menores e aguardando mais tempo que o habitual para aumentá-las. O aumento da mortalidade entre idosos com transtornos neurocognitivos em uso de APs levou a FDA a introduzir um alerta em relação ao uso dessa classe de medicamentos nesses pacientes.



## LABORATÓRIO

Há propostas de métodos para determinação da concentração de derivados tioxantênicos, mas ainda sem aplicabilidade clínica. Pode ocorrer leucopenia durante o tratamento com tiotixeno, requerendo avaliação com hemograma.<sup>2</sup>



## PRECAUÇÕES

1. Em pacientes com epilepsia e sob abstinência de álcool, há maior risco de crises convulsivas. Apesar de o tiotixeno potencializar a ação de barbitúricos, a dose do anticonvulsivante não deve ser reduzida quando há coadministração de tiotixeno.
2. Pacientes com câncer de mama devem evitar o uso de tiotixeno, uma vez que 1/3 desses tumores é prolactino-dependente, e os APs podem aumentar os níveis de prolactina.
3. Evitar o uso concomitante de depressores do SNC, como o álcool.
4. Pacientes que dirigem ou operam máquinas devem ser orientados quanto aos efeitos sedativos e à diminuição dos reflexos e da atenção.
5. Evitar exposições prolongadas ao sol, devido ao risco de fotossensibilidade.
6. Pode haver sensibilidade cruzada entre o tiotixeno e os fenotiazínicos.
7. Seu uso não é recomendado em idosos com transtornos neurocognitivos, devido ao aumento de mortalidade nessa população associada ao uso de APs.

## REFERÊNCIAS

1. Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. Textbook of psychopharmacology. 4th ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2009.
2. Navane® [Internet]. New York: Pfizer; 2011 [capturado em 12 fev 2015]. Disponível em: <http://www.pfizer.com>.
3. Tohen M, Jacobs TG, Feldman PD. Onset of action of antipsychotics in the treatment of mania. Bipolar Disord. 2000;2(3):261-8. PMID [11249804]
4. Navane® IM [Internet]. New York: Pfizer; 2008 [capturado em 12 fev 2015]. Disponível em: <http://www.pfizer.com>
5. Janowsky DS, Barnhill LJ, Shetty M, Davis JM. Minimally effective doses of conventional antipsychotic medications used to treat aggression, self-injurious and destructive behaviors in mentally retarded adults. J Clin Psychopharmacol. 2005;25(1):19-25. PMID [15643096]
6. Klinger G, Stahl B, Fusar-Poli P, Merlob P Antipsychotic drugs and breastfeeding. Pediatr Endocrinol Rev. 2013;10(3):308-17. PMID [23724438]



**TOPIRAMATO**



**AMATO**  
25 mg



**AMATO**  
50 mg



**AMATO**  
100 mg



**TOPAMAX**  
25 mg



**TOPTIL**  
25 mg



**TOPTIL**  
50 mg



**TOPTIL**  
100 mg



**GENÉRICO**  
25 mg  
(EUROFARMA)



**GENÉRICO**  
50 mg  
(EUROFARMA)



**GENÉRICO**  
100 mg  
(EUROFARMA)



## **AMATO (LAB. EUROFARMA)**

- ▶ Caixas com 12 ou 60 comprimidos de 25, 50 ou 100 mg.

## **ARASID (LAB. ACCORD)**

- ▶ Caixas com 10, 20, 30 ou 60 comprimidos de 25, 50 ou 100 mg.

## **ÉGIDE (LAB. LIBBS)**

- ▶ Caixas com 30 comprimidos de 25 ou 50 mg;
- ▶ caixas com 60 comprimidos de 25, 50 ou 100 mg.

## **SIGMAX (LAB. SIGMA PHARMA)**

- ▶ Caixas com 20 ou 60 comprimidos de 25 mg;
- ▶ caixas com 60 comprimidos de 50 ou 100 mg.

## **TEMAX (LAB. TEUTO)**

► Caixas com 60 comprimidos de 25, 50 ou 100 mg.

## **TOPAMAX (LAB. JANSSEN-CILAG)**

► Caixas com 60 comprimidos de 50 mg.

## **TOPAMAX SPRINKLE (LAB. JANSEEN-CILAG)**

► Caixas com 60 cápsulas de 15 ou 25 mg.

## **TOPIRAMATO (LAB. ACCORD)**

► Caixas com 10, 20, 30 ou 60 comprimidos de 25, 50 ou 100 mg.



**TOPIRAMATO (LAB. ACHÉ, BIOSINTÉTICA, EMS,  
EUROFARMA, GERMED, TEUTO, LEGRAND, MEDLEY,  
SANDOZ)**

► Caixas com 60 comprimidos de 25, 50 ou 100 mg.

## **TOPIT (LAB. MEDLEY)**

► Caixas com 30 ou 60 comprimidos de 25, 50 ou 100 mg.

## **TOPTIL (LAB. SANDOZ)**

► Caixas com 10, 30, 60 comprimidos de 25, 50 ou 100 mg.

## VIDMAX (LAB. ACHÉ)

► Caixas com 10 ou 60 comprimidos de 25, 50 ou 100 mg.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O topiramato é rapidamente absorvido quando ingerido por VO, atingindo o pico de concentração plasmática em 2 a 3 horas. Sua biodisponibilidade é de 80%. A taxa e a extensão da absorção oral não são influenciadas pelas refeições, podendo, portanto, ser administrado independentemente da alimentação. Liga-se fracamente às proteínas plasmáticas (apenas de 13 a 17%); portanto, em princípio, não interage com agentes que usam esses sítios de ligação. Parece atravessar rapidamente a barreira hematoencefálica.

É minimamente metabolizado no fígado (correspondendo a apenas 10% do metabolismo total); entretanto, esse metabolismo aumenta em 2 a 3 vezes quando o medicamento é ingerido na presença de fármacos indutores de enzimas hepáticas (p. ex., AVP, carbamazepina e fenitoína), ocasionando, dessa forma, diminuições nos níveis séricos de topiramato. No mínimo, 81% da dose é excretada inalterada pela urina, e o mecanismo renal envolvido na excreção parece ser o de reabsorção tubular. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 19 a 23 horas, permitindo, assim, 2 doses ao dia (ou até mesmo dose única).<sup>1</sup>

Seu uso em psiquiatria está bem estabelecido no tratamento da bulimia nervosa, do transtorno de compulsão alimentar, da obesidade e do TEPT. Outras indicações, com menos evidências, são transtorno por uso de álcool, transtorno por uso de cocaína, alcoolistas com TB, controle de sintomas comportamentais em portadores de Alzheimer e de irritabilidade e agitação em indivíduos com TDM, transtornos do controle de impulsos, tricotilomania, transtorno de Tourette e transtorno da personalidade *borderline*.

Sua eficácia no tratamento do TB não foi verificada, diferentemente do que se pensou logo após seu lançamento no mercado, quando sua eficácia foi aventada para o controle da mania, como acontece com outros anticonvulsivantes. Assim, seu uso no TB tem ocorrido com mais frequência em associação a estabilizadores do humor com o objetivo de reduzir o ganho de peso gerado por esses psicofármacos. Em um estudo, foi

demonstrada a eficácia da associação de topiramato com bupropiona para depressão bipolar, no entanto, mais estudos são necessários para justificar seu uso.

As vantagens farmacológicas do uso do topiramato incluem a baixa ligação proteica e suas poucas interações medicamentosas. Apresenta, entretanto, alguns efeitos colaterais que restringem seu uso, como prejuízo cognitivo, parestesias e formação de cálculos renais. Todavia, o efeito anorético do topiramato (com consequente perda de peso) representa uma alternativa como medicamento adjuvante a estabilizadores do humor e APs que sabidamente aumentam o peso (p. ex., lítio, AVP/valproato e olanzapina).<sup>2,3</sup>

O topiramato deve ser administrado à noite, para minimizar seus efeitos colaterais. O tratamento deve ser iniciado com a menor dose possível, e depois com aumentos lentos e graduais até a dose efetiva. Geralmente, inicia-se com 25 mg/dia, e a dosagem é aumentada em 25 mg por semana. A retirada do medicamento também deve ser feita de forma gradual, para evitar crises convulsivas, mesmo em pacientes sem história de epilepsia. Há relatos de efeitos positivos para diminuição de peso quando associado a estabilizadores do humor, com dose baixa, de 50 mg/dia. As doses normalmente se situam entre 100 e 200 mg/dia em 2 tomadas diárias. A dose máxima, em geral, é de 400 mg/dia.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O topiramato é um derivado sulfamato-substituído do monossacarídeo derivado da D-frutose natural, portanto, é estruturalmente diferente dos outros anticonvulsivantes. Apresenta diversos mecanismos de ação que podem conjuntamente ter maior atividade anticonvulsivante do que qualquer um deles sob forma isolada. Possíveis mecanismos de ação:

- ▶ redução da excitabilidade neuronal por inibição dos canais de sódio;
- ▶ inibição dos canais de cálcio dos tipos L e N;
- ▶ aumento da resposta neuronal ao GABA (por meio de receptores do tipo GABA A);
- ▶ antagonismo de receptores glutamatérgicos do tipo AMPA/cainato;
- ▶ inibição das isoenzimas da anidrase carbônica II e IV.

Propõe-se que os efeitos do topiramato nos canais de sódio e cálcio, assim como nos receptores AMPA/cainato e GABA A, ocorram como resultado de uma interação em

sítios de fosforilação presentes nas membranas dessas proteínas.<sup>1</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* anorexia (com perda de peso), ataxia, cefaleia, déficit cognitivo (lentificação do pensamento, prejuízo da concentração e da memória, prejuízo na fala), diarreia, dispepsia, fadiga, insônia, náusea, parestesias, tontura, tremor, sonolência.

*Menos comuns:* acidose metabólica hiperclorêmica, agitação, alteração da sensação de tato, aumento do risco para formação de cálculos renais (devido a hipocitraturia, hipercaliúria e pH urinário elevado), depressão, dispraxias, GAF, hiperamonemia com ou sem encefalopatia (principalmente quando associado ao AVP), hipertermia, mialgia, miopia adquirida, paladar alterado, retardo psicomotor.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ epilepsia, com crises tônico-clônicas generalizadas, crises parciais e síndrome de Lennox-Gastaut (FDA);<sup>1</sup>
- ▶ profilaxia de enxaqueca crônica (FDA);
- ▶ bulimia nervosa;<sup>4</sup>
- ▶ transtorno de compulsão alimentar;<sup>4</sup>
- ▶ em associação a estabilizadores do humor para redução do ganho de peso;<sup>5,6</sup>
- ▶ obesidade;
- ▶ como monoterapia ou tratamento adjuvante no TEPT.<sup>7</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ transtorno por uso de álcool;
- ▶ transtorno por uso de álcool comórbido em pacientes bipolares;

- ▶ transtorno por uso de cocaína;<sup>8</sup>
- ▶ controle de sintomas comportamentais na doença de Alzheimer;
- ▶ adjuvante na redução de irritabilidade e agitação em pacientes com TDM;
- ▶ transtornos do controle de impulsos;
- ▶ como adjuvante no tratamento do TOC refratário;
- ▶ transtorno de Tourette;
- ▶ transtorno da personalidade *borderline*;
- ▶ cessação do tabagismo;
- ▶ síndromes dolorosas (p. ex., dor lombar crônica);
- ▶ fibromialgia e dor neuropática;<sup>9</sup>
- ▶ tremor essencial;
- ▶ perda de peso em pacientes com diabetes tipo 2.<sup>10</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTAS**

- ▶ Hipersensibilidade ao medicamento;
- ▶ gravidez.



## RELATIVAS

- IR de moderada a grave (ajustar a dose para 50% da dose habitual e monitorar cuidadosamente).



## INTOXICAÇÃO

Em casos de superdose, recomenda-se lavagem gástrica. A hemodiálise é um método eficaz para a retirada do topiramato do organismo, e o paciente deve ser bem hidratado. Deve-se fornecer tratamento de suporte e observar para o risco de acidose metabólica.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Seu uso não é recomendado durante a gravidez. Há descrição de aumento no risco de fenda labial e/ou palatina. Categoria D da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Seu uso não é recomendado durante a lactação. Há relatos de caso que indicam que o uso de topiramato pelas mães causou diarreia, sedação, diminuição do ganho de peso e atraso no desenvolvimento dos bebês.

## **CRIANÇAS**

Segurança e efetividade estabelecidas em crianças a partir de 2 anos. Crianças menores de 10 anos requerem ajuste de dose bem maior, com base no peso corporal (dose final recomendada: de 5 a 9 mg/kg/dia), para serem atingidos os mesmos níveis séricos de adultos jovens.

## **IDOSOS**

Não é necessário nenhum tipo de ajuste da posologia em idosos, a não ser que o paciente tenha alguma redução na função renal.



## **LABORATÓRIO**

Não é necessária a realização de dosagens séricas para controle dos níveis desse medicamento. Como seu uso não está associado à ocorrência de alterações hematológicas, não é necessário o monitoramento de rotina do hemograma. Contudo, indica-se verificação do bicarbonato sérico durante o tratamento, que pode estar abaixo do nível recomendado.



## **PRECAUÇÕES**

1. Como esse medicamento pode causar sonolência, fadiga e tontura, orientar os pacientes quanto ao perigo de dirigir automóveis e operar máquinas perigosas no período de estabilização da dose.
2. O topiramato é eliminado amplamente pelos rins, portanto, uma redução da função renal acarreta aumento dos níveis sanguíneos desse medicamento. Em pacientes com IR moderada, os níveis séricos podem aumentar até 50%, havendo, portanto, necessidade de reajuste da dose.
3. A hemodiálise remove o topiramato do plasma. Em pacientes que realizam esse procedimento, é necessária uma dose adicional do medicamento igual à metade da dose diária total. Metade da dose adicional deve ser administrada antes da sessão de hemodiálise, e a outra, depois.
4. O topiramato, por ser um inibidor da anidrase carbônica, pode aumentar o potencial para formação de cálculos renais, principalmente em populações de maior risco, como adultos jovens do sexo masculino e brancos com história

pessoal ou familiar positiva para litíase renal. Esse risco aumenta também se o paciente estiver sob dieta cetogênica ou tomando outro medicamento inibidor da anidrase carbônica (p. ex., acetazolamida). Orientar o paciente para aumentar a ingestão de água.

5. As doenças hepáticas não parecem exercer efeito significativo sobre a farmacocinética do topiramato, não sendo necessário, em muitos casos, o ajuste da dose; no entanto, recomenda-se observação cuidadosa do paciente e titulação lenta e gradual.
6. Uma síndrome composta de miopia aguda associada a GAF secundário foi descrita com o uso do topiramato. Estar atento para alterações oculares durante o tratamento.
7. Oligoidrose e hipertermia também já foram descritas com o uso de topiramato e ocorrem com mais frequência em pacientes pediátricos. Recomenda-se, principalmente em locais com altas temperaturas, monitorar a temperatura corporal e observar redução na quantidade de suor.
8. Como os demais antiepilépticos, o topiramato pode elevar o risco para pensamentos e condutas suicidas, independentemente da função terapêutica para a qual está sendo utilizado. Avaliar cuidadosamente o aparecimento ou agravamento de tais sintomas durante o tratamento.

## REFERÊNCIAS

1. Latini G, Verrotti A, Manco R, Scardapane A, Del Vecchio A, Chiarelli F. Topiramate: its pharmacological properties and therapeutic efficacy in epilepsy. *Mini Rev Med Chem*. 2008;8(1):10-23. PMID [18220981]
2. Mahmood S1, Booker I, Huang J, Coleman CI. Effect of topiramate on weight gain in patients receiving atypical antipsychotic agents. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(1):90-4. PMID [23277264]
3. Cates ME, Feldman JM, Boggs AA, Woolley TW, Whaley NP. Efficacy of add-on topiramate therapy in psychiatric patients with weight gain. *Ann Pharmacother*. 2008;42(4):505-10. PMID [18364406]
4. McElroy SL, Guerdjikova AI, Martens B, Keck PE Jr, Pope HG, Hudson JI. Role of antiepileptic drugs in the management of eating disorders. *CNS Drugs*. 2009;23(2):139-56. PMID [19173373]
5. Wozniak J, Mick E, Waxmonsky J, Kotarski M, Hantsoo L, Biederman J. Comparison of open-label, 8-week trials of olanzapine monotherapy and topiramate augmentation of

- olanzapine for the treatment of pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19(5):539-45. PMID [19877978]
6. Vieta E, Sanchez-Moreno J, Goikolea J, Torrent C, Benabarre A, Colom F, et al. Adjunctive topiramate in bipolar II disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2003;4(4):172-6. PMID [14608588]
- 7 . Watts BV, Schnurr PP, Mayo L, Young-Xu Y, Weeks WB, Friedman MJ. Meta-analysis of the efficacy of treatments for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(6):541-50. PMID [23842024]
8. Johnson BA, Ait-Daoud N, Wang XQ, Penberthy JK, Javors MA, Seneviratne C, et al. Topiramate for the treatment of cocaine addiction: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(12):1338-46. PMID [24132249]
9. Wiffen PJ, Derry S, Lunn MP, Moore RA. Topiramate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD008314. PMID [23996081]
10. Moradi S, Kerman SR, Mollabashi M. The effect of topiramate on weight loss in patients with type 2 diabetes. *J Res Med Sci*. 2013;18(4):297-302. PMID [24124426]



# TRANILCIPROMINA



**PARNATE**

10 mg



## **PARNATE (LAB. GLAXO SMITHKLINE BRASIL)**

► Embalagens com 20 comprimidos de 10 mg.



### **FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR**

A tranilcipromina, comercializada desde a década de 1950, é um antidepressivo do grupo dos IMAOs classificado como não reversível e não hidrazínico. É rapidamente absorvida por VO, atingindo picos plasmáticos em aproximadamente 2 horas após a ingestão. É eliminada quase de imediato e tem meia-vida de 1 a 3 horas. A tranilcipromina é amplamente distribuída por todo o organismo, e sua excreção é urinária. Esse fármaco é um inibidor do CYP2A6 e, em altas doses, do CYP2C19.

Apesar da eficácia reconhecida no tratamento do TDM, o uso da tranilcipromina ficou limitado após a popularização dos ISRSs. O risco de crises hipertensivas e síndrome serotoninérgica, com suas consequentes restrições dietéticas e de uso concomitante com outros fármacos, fez a tranilcipromina e outros IMAOs não se configurarem como tratamento de primeira escolha. Entretanto, a tranilcipromina segue sendo um fármaco útil, especialmente na depressão refratária.<sup>1</sup> Estudos mostraram 50% de resposta com IMAOs em pacientes que não responderam a ADTs. No estudo STAR\*D, a tranilcipromina foi estudada no tratamento da depressão refratária, após falha terapêutica em 3 etapas anteriores. Diretrizes clínicas internacionais indicam uso de IMAOs como 2ª ou 3ª linha no tratamento de depressão resistente, depressão atípica e depressão bipolar (na depressão bipolar, como terceira linha em combinação com lítio no CANMAT).<sup>2</sup> Nos últimos anos, a literatura mostrou tendência a diminuir a severidade das restrições ao uso de IMAOs, pois os alimentos na atualidade não têm tanta tiramina quanto no passado, e a quantidade de tiramina necessária para desencadear uma crise hipertensiva foi revista. Atualmente, considera-se perigosa a ingestão de alimentos que contenham mais de 6 mg de tiramina por porção.<sup>3</sup>

Tradicionalmente, o uso de IMAOs proibia o uso de outros antidepressivos. Entretanto, estudos mais recentes são menos conservadores, corroborando a segurança da combinação de IMAOs com ADTs, com exceção da clomipramina e da imipramina, que têm maior potencial de provocar síndrome serotoninérgica.<sup>4</sup>

Deve-se iniciar com 10 mg 2 vezes ao dia (pela manhã e à tarde), aumentando a dose em 10 ou 20 mg por semana até um máximo de 60 mg. As doses habituais vão de 40 a 60 mg/dia.<sup>1</sup> Deve ser administrada pela manhã e após o almoço, devido à insônia que pode produzir. Nos picos séricos, ocorre um efeito hipotensor importante que parece ser dependente da concentração plasmática. Para minimizar esse efeito, podem ser utilizadas pequenas doses divididas em várias tomadas diárias (p. ex., 5 mg 6 vezes ao dia). Os IMAOs podem produzir a chamada síndrome de fadiga ao entardecer (entre 15 e 17 horas). Para minimizar esse efeito, recomenda-se a divisão da dose em 3 tomadas durante o dia e mais 1 ao deitar. A suspensão do medicamento deve ser lenta e gradual, para evitar sintomas de retirada.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A tranilcipromina aumenta a disponibilidade de adrenalina, noradrenalina, dopamina e serotonina, por meio da inibição irreversível das enzimas MAO A e MAO B, responsáveis pela depleção dessas aminas. A inibição da MAO prossegue por mais de 10 dias após a retirada, até que as enzimas sejam sintetizadas novamente.

O risco de crises hipertensivas ( $PAS > 180$  mmHg e  $PAD > 120$  mmHg) está relacionado à inibição da MAO A, que é responsável pela metabolização da tiramina, uma amina vasoativa encontrada em diversos alimentos. A inibição da MAO A impede a metabolização da tiramina, que, em excesso na corrente sanguínea, aumenta os níveis de noradrenalina, o que pode causar um rápido aumento da PA, com risco de dano a órgãos-alvo, infarto, aneurisma e morte.<sup>3</sup>

Devido à inibição irreversível da MAO, pode ocorrer síndrome serotoninérgica quando a tranilcipromina é usada concomitantemente com fármacos serotoninérgicos (ver Tab. 1). A tranilcipromina suprime a fase REM do sono, encurtando sua duração. Esse efeito pode ser terapêutico em indivíduos com transtorno de hipersonolência. Interfere pouco no limiar convulsivo.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* insônia, ganho de peso, abstinência, agitação, cefaleia, bradicardia, dor abdominal, disfunção sexual, fadiga, fraqueza, hipotensão postural, mioclono, sedação, síndrome de fadiga ao entardecer, tontura, palpitação, vertigem.

*Menos comuns:* agranulocitose, boca seca, câibras, ciclagem rápida, constipação, convulsão, crises hipertensivas, déficit de atenção, diarreia, edema, hiporreflexia, inquietude, mialgia, neuropatia periférica, parestesias, precipitação do glaucoma, retenção urinária, sonhos bizarros, sono agitado, sudorese, taquicardia, tremores, virada maníaca, visão turva, alopecia, *rash*, urticária, hepatite, síncope.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ TDM;
- ▶ TDM refratário;
- ▶ TDM com características atípicas;
- ▶ transtorno depressivo persistente (distímia).<sup>5</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ TP;
- ▶ TAS;<sup>6</sup>
- ▶ episódio depressivo refratário no TB.



## CONTRAINDICAÇÕES

## ABSOLUTAS

- ▶ Uso concomitante de simpaticomiméticos, fármacos IRSs e precursores da serotonina (ver Tab. 1);
- ▶ DCV (incluindo HAS) ou cerebrovascular;
- ▶ história de cefaleia frequente;
- ▶ doença hepática ou renal grave;
- ▶ FEO;
- ▶ tireotoxicose;
- ▶ abuso de substâncias.

### **TABELA 1 ▶ ALIMENTOS E MEDICAMENTOS QUE DEVEM SER EVITADOS DURANTE O USO DE IMAOS IRREVERSÍVEIS: TRANILCIPROMINA E FENELZIN**

#### Alimentos que devem ser evitados durante o tratamento e 2 semanas após descontinuação da tranilcipromina

- ▶ Queijos envelhecidos
- ▶ Carnes envelhecidas ou fermentadas (p. ex., salame, salsichas e *pepperoni*)
- ▶ Alimentos que possam estar estragados
- ▶ Favas e feijões grandes
- ▶ Extratos de carne
- ▶ Chucrute
- ▶ Molho de soja
- ▶ Cerveja de alta fermentação – chope (com e sem álcool)
- ▶ Extratos fermentados

#### Alimentos a serem usados com cuidado e moderação

- ▶ Derivados frescos do leite (queijo *cottage*, *cream cheese*, ricota, iogurte, sorvete) devem ser adequadamente conservados em geladeira.
- ▶ Carne processada fresca (frango, salsichas) deve ser imediatamente refrigerada.
- ▶ Cervejas comuns: até 2 garrafas/dia.
- ▶ Vinhos brancos e tintos: até 2 taças/dia.

#### Medicamentos que devem ser evitados durante o tratamento e 2 semanas após descontinuação da tranilcipromina e da fenelzina

- ▶ Todos os simpaticomiméticos: fenilefrina, efedrina, isoproterenol, epinefrina, fenilpropanolamina
- ▶ Opioides: meperidina, tramadol, metadona
- ▶ Anticonvulsivantes: carbamazepina, oxcarbazepina
- ▶ IRSs, ADTs (especialmente clomipramina e imipramina), ISRSNs, buspirona
- ▶ Estimulantes: metilfenidato, anfetaminas, qualquer medicamento para emagrecer
- ▶ Triptanos
- ▶ Levodopa



## INTOXICAÇÃO

Foram relatados óbitos com doses de 170 a 650 mg. Em adultos, foi descrita intoxicação com doses de pelo menos 140 mg. As intoxicações fatais relatadas ocorreram exclusivamente dentro de 2 semanas do início do uso do fármaco. Os sinais e os sintomas de intoxicação mais frequentemente relatados são: alterações da consciência, sintomas cardiovasculares, hipertermia, angústia respiratória, *delirium*, rigidez muscular e falência renal.<sup>7</sup>

## MANEJO

- ▶ O manejo deve ser realizado em ambiente hospitalar. Manter controle de temperatura, PA, respiração, equilíbrio hidreletrolítico. Em caso de intoxicação intencional, a ingestão de diversas substâncias é comum. Nesses casos, deve-se rastrear a presença de álcool, acetaminofeno, salicilatos e de outros psicofármacos.
- ▶ Barbitúricos e aminas simpaticomiméticas devem ser usados com cuidado.
- ▶ Para remoção do conteúdo gástrico, recomenda-se lavagem gástrica e/ou uso de carvão ativado (atenção para a proteção de vias aéreas).
- ▶ Para controle da hipertensão: evitar  $\beta$ -bloqueadores (evitar  $\alpha$ -estimulação); usar anti-hipertensivo de curta ação, como nitroprussiato, nitroglicerina ou fentolamina.<sup>8</sup>



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

Apesar de não ter sido confirmado o potencial teratogênico da tranilcipromina em ratos, em humanos, algumas evidências sugerem que o uso de IMAOs durante a gravidez possa estar associado a uma maior taxa de malformações congênitas. Deve ser evitada na gestação, embora seja excretada no leite materno em pequenas quantidades. Categoria C da FDA.



## **CRIANÇAS**

O uso da tranilcipromina não é bem estabelecido em crianças; além disso, é arriscado em face das restrições dietéticas necessárias.

## IDOSOS

Pode ser usada em depressões refratárias, principalmente de intensidade leve. No entanto, a dose deve ser reduzida a 1/3 ou à metade da indicada para adultos jovens e só pode ser usada em idosos que tenham capacidade de seguir as orientações médicas ou que recebam supervisão contínua, devido às restrições dietéticas e às interações medicamentosas.



## LABORATÓRIO

A dosagem sérica não é realizada rotineiramente. A tranilcipromina pode reduzir os níveis séricos de glicose. Os IMAOs podem causar falsa elevação nos testes de função tireoidiana e aumento das metanefrinas urinárias.



## PRECAUÇÕES

1. Pode ocorrer síndrome serotoninérgica quando IMAOs irreversíveis são associados a simpaticomiméticos e IRSs. Antes de iniciar fenelzina, IRSs, ADTs e ISRSNs em geral devem ser suspensos por um período de aproximadamente 5 meias-vidas, o que geralmente se traduz em 1 semana, com exceção da fluoxetina, que deve ser suspensa pelo menos 5 semanas antes. ADTs como a nortriptilina e a amitriptilina não necessitam de *wash-out*.<sup>1,9,10</sup> Estudos mais recentes não proíbem a combinação de tranilcipromina com outros fármacos antidepressivos (com exceção de clomipramina e imipramina), desde que haja monitoramento adequado.<sup>1</sup> Antibióticos em geral, morfina, codeína, AINEs, laxativos e anestésicos locais sem epinefrina podem ser usados.
2. Esclarecer ao paciente que o uso da fenelzina concomitante com determinados alimentos e fármacos pode causar crise hipertensiva. O paciente sempre deve portar um cartão de identificação de usuário de IMAO e informar o uso do

fármaco em consultas médicas. Orientar o paciente sobre alimentos e fármacos que devem ser evitados. Atualmente, a ingestão de álcool (exceto cerveja de alta fermentação – chope) com moderação, queijos e iogurtes frescos é considerada segura. A Tabela 1 relaciona fármacos e alimentos a serem evitados durante o uso de IMAOs irreversíveis.

3. A crise hipertensiva induzida por excesso de catecolaminas é um evento adverso raro do uso de IMAOs. Sinais de alerta são o rápido e progressivo aumento da PA, com sudorese, taquicardia e tremores. Quando a PAS supera 180 mmHg, pode ocorrer cefaleia súbita. Contudo, cefaleia isoladamente não é bom indicador de crise hipertensiva. Os sinais e sintomas começam entre 30 minutos e 1 hora após a ingestão de alimentos que contêm tiramina em grandes quantidades. Sintomas que ocorrem mais de 2 horas após a ingestão são menos provavelmente devidos a aumento de PA.<sup>4</sup>
4. O paciente deve ter um aparelho para monitorar a pressão ou ter acesso fácil a um local para medi-la. Recomenda-se verificar a pressão especialmente em caso de cefaleia, ingestão de alimentos que podem conter tiramina ou em caso de mudança no padrão alimentar habitual.
5. Caso sofra de cefaleia súbita, especialmente na região occipital, após ter ingerido algum dos alimentos ou ter utilizado algum dos medicamentos contraindicados, o paciente deve procurar de imediato um serviço de emergência para diagnóstico e manejo de eventual crise hipertensiva. O tratamento deve ser iniciado somente quando houver evidência definitiva de evolução aguda e rápida envolvendo dano a órgão associado com hipertensão (normalmente PAS > 180 e PAD > 120). Intervenções em geral requerem cuidados em UTI. Atualmente, também não há indicação de autoadministração de fármacos anti-hipertensivos, pois a diminuição abrupta e indevida da pressão pode ser mais danosa que o aumento da pressão em si. Nifedipina sublingual é considerada contraindicada porque tem um efeito imprevisível.<sup>4</sup>
6. Doses maiores que 30 mg/dia estão associadas a hipotensão ortostática, recomendando-se cuidado no uso àqueles pacientes nos quais tal efeito é perigoso.<sup>1</sup>
7. Os fabricantes sugerem suspensão dos IMAOs antes da administração de anestesia geral e ECT, embora alguns estudos questionem o risco cardiovascular associado.<sup>1</sup>
8. IMAOs podem precipitar episódios de hipoglicemia em diabéticos tratados com insulina ou com agentes hipoglicemiantes orais. O medicamento deve ser utilizado com cautela, e a glicemia deve ser monitorada.

## REFERÊNCIAS

1. Goldberg JF, Thase ME. Monoamine oxidase inhibitors revisited: what you should know. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(2):189-91. PMID [23473352]
2. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*. 2013;15(1):1-44. PMID [23237061]
3. Flockhart DA. Dietary restrictions and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors: an update. *J Clin Psychiatry*. 2012;73 Suppl 1:17-24. PMID [22951238]
4. Gillman PK. Advances pertaining to the pharmacology and interactions of irreversible nonselective monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(1):66-74. PMID [21192146]
5. Birkenhäger TK, van den Broek WW, Mulder PG, Bruijn JA, Moleman P. Efficacy and tolerability of tranylcypromine versus phenelzine: a double-blind study in antidepressant-refractory depressed inpatients. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(11):1505-10. PMID [15554763]
6. Nardi AE. Antidepressants in social anxiety disorder. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(3-A):637-42.
7. Gahr M, Schönfeldt-Lecuona C, Kölle MA, Freudenmann RW. Intoxications with the monoamine oxidase inhibitor tranylcypromine: an analysis of fatal and non-fatal events. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(11):1364-72. PMID [23791433]
8. Marcus S. Monoamine oxidase inhibitors toxicity. Medscape [Internet], 2012 [capturado em 12 fev 2015]. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com>.
9. Gillman K. Monoamine oxidase inhibitors (MAOI). Dietary restrictions, tyramine, cheese and drug interactions. 2011 [capturado em 7 nov 2013]. Disponível em: <http://psychotropic.com>
10. UpToDate. Tranylcypromine: drug information. 2013 [capturado em 11 nov 2013]. Disponível em: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).



# TRAZODONA



**DONAREN**

50 mg



**DONAREN**

100 mg



**DONAREN RETARD**

150 mg

## **DONAREN (LAB. APSEN)**

- ▶ Caixas com 60 comprimidos de 50 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 100 mg.

## DONAREN RETARD (LAB. APSEN)

► Caixas com 20 comprimidos de 150 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A trazodona é uma triazolopiridina, considerada um antidepressivo atípico. É rapidamente absorvida após administração por VO, atingindo pico de concentração sérica em 30 a 100 minutos (ou mais se ingerida com alimentos). A meia-vida da trazodona de liberação imediata varia de 5 a 9 horas, e seu metabólito tem meia-vida de até 14 horas. Liga-se às proteínas plasmáticas (em 85 a 95%), sendo altamente lipofílica. É metabolizada no fígado, principalmente pelo citocromo P450, por meio da isoenzima 3A4, com menor participação das outras isoenzimas, sendo 75% de seus metabólitos excretados pela urina.

Apresenta ação antidepressiva em doses altas e efeito hipnótico em doses baixas, sendo um dos mais populares hipnóticos prescritos nos EUA,<sup>1</sup> tendo a vantagem, em relação aos BZDs, de não causar dependência e ter meia-vida relativamente curta.

A trazodona de liberação imediata pode ser administrada em dose única à noite, quando usada como hipnótico, em doses de 25 a 300 mg. Em casos de depressão, deve ser iniciada com 150 mg, divididos em 2 a 3 tomadas ao dia, com aumentos de 50 mg a cada 3 a 7 dias. Essa apresentação costuma causar bastante sonolência, limitando seu uso durante o dia. Deve ser administrada durante ou logo após as refeições, para prevenir irritação gástrica, hipotensão postural e tonturas.

Atualmente, está disponível a apresentação de liberação lenta (*retard*) da trazodona, que apresenta níveis plasmáticos sustentados, favorecendo o desenvolvimento de tolerância do efeito sedativo. Além disso, o pico plasmático da dose de 300 mg *retard* é semelhante ao de 100 mg da trazodona de liberação imediata, permitindo o uso de doses antidepressivas com menor efeito sedativo. Ainda que estudos iniciais não tenham mostrado vantagens óbvias da trazodona de liberação lenta sobre a de liberação imediata, estudos atuais comparando-a com ISRSs encontraram índices de eficácia e tolerabilidade semelhantes.<sup>2,3</sup> A trazodona de liberação prolongada tem meia-vida de 11 horas, sendo a dose de 150 mg, administrada 1 vez ao dia, bioequivalente a 50 mg 3 vezes ao dia da trazodona de liberação imediata. A dose inicial recomendada de

trazodona *retard* para depressão é de 150 mg/dia, em dose única à noite. Se não houver melhora, pode-se aumentar para 300 mg/dia, dividida em 2 tomadas diárias. A apresentação de liberação prolongada disponível no Brasil é bissulcada, permitindo partir o cp de 150 mg em 3 partes, o que facilita um aumento gradual em pacientes mais sensíveis aos efeitos colaterais ou em idosos.

A dose diária máxima recomendada de trazodona, para ambas as apresentações, é de 400 mg para pacientes ambulatoriais e 600 mg para pacientes internados.

A ocorrência de síndrome de retirada com a interrupção abrupta da trazodona parece ser rara, no entanto, alguns casos já foram relatados, geralmente relacionados à insônia de rebote. Recomenda-se, dessa forma, que a redução seja gradual, retirando-se em torno de 50 a 100 mg por semana.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A trazodona pertence à classe química dos antidepressivos conhecidos como fenilpiperazinas, como a nefazodona. Ela é um poderoso antagonista serotoninérgico  $2\text{-HT}_{2A}$ , com ações secundárias de inibição da recaptação de serotonina (antagonistas serotoninérgicos 2A/inibidores da recaptação, ou ASIR).

A trazodona pode ser considerada um agente multifuncional, uma vez que tem mais de um mecanismo de ação terapêutica.<sup>1</sup> Em doses baixas (de 25 a 100 mg), bloqueia os receptores  $5\text{-HT}_{2A}$ , assim como os histaminérgicos  $H_1$  e os  $\alpha 1$ -adrenérgicos, apresentando efeito hipnótico significativo. O bloqueio  $\alpha 1$ -adrenérgico é responsável pelo priapismo, efeito colateral que, embora raro, pode ser muito grave. Produz, ainda, boca seca e hipotensão postural, que são menores se o medicamento for ingerido durante ou imediatamente após as refeições. Em doses maiores (de 150 a 600 mg), funciona como um potente inibidor do transportador da serotonina, que, somado ao antagonismo  $5\text{-HT}_{2A}$ , acrescenta um efeito antidepressivo.<sup>1</sup> Apresenta, ainda, propriedades bloqueadoras  $\alpha 2$ -adrenérgica e  $5\text{-HT}_{2C}$ , que também contribuem para o efeito antidepressivo.

Como praticamente não tem efeito antimuscarínico, pode ser uma boa opção para pacientes em que tal efeito seria problemático (p. ex., hiperplasia prostática,



constipação, GAF).

A trazodona é convertida no metabólito ativo *m*-CPP, que tem alta afinidade por receptores serotoninérgicos. Entretanto, esse metabólito representa menos de 10% da trazodona presente no plasma e no cérebro. Ao contrário dos ISRSs e IRSNs, que estimulam os receptores 5-HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>2C</sub>, produzindo ansiedade, insônia e disfunção sexual, a trazodona bloqueia tais receptores, apresentando perfil favorável em relação a esses efeitos adversos.

## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* boca seca, cefaleia, coriza, fadiga, ganho de peso, gosto desagradável, hipotensão postural, irritação gástrica, náusea, sedação, sonolência, taquicardia, tontura, vertigem.

*Menos comuns:* abstinência, acatisia, agranulocitose, alteração da temperatura corporal, anemia, anorgasmia, ansiedade, arritmias, aumento das ereções penianas noturnas, aumento do apetite, aumento da libido, bradicardia sinusal, calafrios, calorões, ciclagem rápida, confusão, constipação, contraturas musculares, convulsões, coriza, déficit cognitivo e de atenção, *delirium*, diarreia, diminuição da libido, diminuição do limiar convulsivo, diminuição dos reflexos, dores musculares, edema, ER e retardo ejaculatório, entorpecimento, erupções cutâneas, exacerbação de psoríase, excitação anormal, flatulência, fotossensibilidade, fraqueza, hematúria, hepatotoxicidade, impotência, incontinência urinária, leucocitopenia, orgasmo espontâneo, priapismo, vasculite alérgica, virada maníaca, visão turva, vômito.

## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

► TDM;<sup>1-3</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ hipnótico e ansiolítico, como alternativa aos BZDs;<sup>1</sup>
- ▶ insônia decorrente do uso de antidepressivos;<sup>4</sup>
- ▶ TAG;<sup>1</sup>
- ▶ agitação em pacientes com demência;<sup>1</sup>
- ▶ sintomas negativos da esquizofrenia, associada a AP;<sup>5</sup>
- ▶ insônia e pesadelos em pacientes com TEPT;<sup>6</sup>
- ▶ fibromialgia (associada ou não à pregabalina);<sup>7</sup>
- ▶ DE;<sup>8</sup>
- ▶ acatisia causada por APs.<sup>9</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade ao fármaco;
- ▶ uso em conjunto com IMAOs não seletivos, linezolida e azul de metileno (ver seção “Interações medicamentosas”);
- ▶ fase de recuperação pós-IAM.



## INTOXICAÇÃO

Ocorreram óbitos por superdoses tanto em pacientes que fizeram uso de trazodona de forma isolada como naqueles que haviam consumido paralelamente outros medicamentos. Observou-se sonolência, priapismo, vômito, hipotensão, parada respiratória, convulsões e alterações no ECG. Não existe tratamento específico. Administrar tratamento sintomático de suporte, submetendo o paciente a lavagem ou esvaziamento gástrico; a diurese forçada pode ajudar a eliminar o fármaco.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

A segurança da trazodona durante a gravidez ainda não foi devidamente estabelecida. Um estudo canadense que avaliou 147 mulheres que utilizaram trazodona ou nefazodona durante a gravidez verificou que o uso desses medicamentos durante o primeiro trimestre ou por toda a gestação não esteve associado a um número maior de casos de malformações fetais, menor peso ao nascimento, nascimento pré-termo, abortos espontâneos ou terapêuticos em comparação a um grupo que recebia outra classe de antidepressivos ou que utilizava agentes sabidamente não teratogênicos.<sup>10</sup> Em animais, foi teratogênica e tóxica em doses 15 a 20 vezes superiores às utilizadas em humanos. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

A trazodona é excretada no leite, devendo ser evitada em pacientes que amamentam.

## **CRIANÇAS**

Deve ser usada com cautela nessa faixa etária. Pode ser útil em baixas doses para controlar a agitação em crianças com transtornos do neurodesenvolvimento.

## IDOSOS

Uma vez que apresenta poucos efeitos anticolinérgicos, produz menos alterações cognitivas. Pode exacerbar arritmias preexistentes. É útil na depressão com ansiedade e nos quadros de agitação em pacientes com demência (baixas doses). Usar as doses mínimas necessárias, devido ao risco de tonturas em consequência da hipotensão postural, que pode ser exacerbada com o uso simultâneo de anti-hipertensivos. A meia-vida também é aumentada em idosos ( $\pm 12$  horas).



## LABORATÓRIO

Os níveis plasmáticos nem sempre se correlacionam à efetividade clínica. Os níveis terapêuticos encontram-se entre 0,5 e 2,5  $\mu\text{g/mL}$ ; potencialmente tóxicos  $> 2,5 \mu\text{g/mL}$ ; e tóxicos  $> 4 \mu\text{g/mL}$ . Pode ocorrer leucopenia. Raramente, causa elevação das transaminases e da fosfatase alcalina.



## PRECAUÇÕES

1. Evitar atividades que exijam reflexos rápidos (operar máquinas, dirigir carros), uma vez que a trazodona produz sedação.
2. A associação de álcool ou outros sedativos (aumento da sedação) deve ser evitada.
3. Recomendar ao paciente a ingestão de trazodona durante ou imediatamente após as refeições e cuidado ao levantar-se bruscamente, sobretudo pela manhã (hipotensão postural).
4. Como ocorre com todos os antidepressivos, deve-se observar atentamente o RS, sobretudo no início do tratamento e a cada aumento de dose.
5. Deve ser evitada em pacientes com problemas cardíacos, particularmente os que têm bloqueio, arritmias ou IAM recente, em gestantes ou em indivíduos com

comprometimento renal ou hepático. Pode aumentar o intervalo QTc.

6. Há mais de 80 casos relatados na literatura de priapismo secundário ao uso de trazodona. Orientar o paciente, caso tenha uma ereção prolongada, a suspender imediatamente o uso do medicamento e procurar um serviço de emergência. A injeção intracavernosa de agonistas  $\alpha 1$ --adrenérgicos (adrenalina ou metaraminol) pode reverter o quadro.
7. Não há consenso sobre a necessidade de retirada da trazodona antes do uso de ECT. Entretanto, prefere-se a retirada prévia do medicamento, para reduzir os eventuais riscos e observar melhor o efeito de ambas as abordagens terapêuticas.
8. Como a trazodona diminui o limiar convulsivo, deve ser utilizada com cuidado em pacientes epiléticos e iniciada com doses baixas, com elevação gradual.
9. Pode causar virada maníaca, aparentemente em grau menor do que os ADTs.
10. Aumenta o risco de síndrome serotoninérgica se associada a ISRSs e outros fármacos de efeito serotoninérgico.

## REFERÊNCIAS

1. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr*. 2009;14(10):536-46. PMID [20095366]
2. Kasper S, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P. A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(8):1139-46. PMID [16083521]
3. Munizza C, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(9):1703-13. PMID [16968574]
4. Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, Zornberg G, Rosenthal M. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *Am J Psychiatry*. 1994;151(7):1069-72. PMID [8010365]
5. Singh SP, Singh V, Kar N, Chan K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2010;197(3):174-9. PMID [20807960]
6. Warner MD, Dorn MR, Peabody CA. Survey on the usefulness of trazodone in patients with PTSD with insomnia or nightmares. *Pharmacopsychiatry*. 2001;34(4):128-31. PMID [11518472]



7. Calandre EP, Morillas-Arques P, Molina-Barea R, Rodriguez-Lopez CM, Ricovillademoros F. Trazodone plus pregabalin combination in the treatment of fibromyalgia: a two-phase, 24-week, open-label uncontrolled study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:95.
8. Fink HA, MacDonald R, Rutks IR, Wilt TJ. Trazodone for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2003;92(4):441–6. PMID [12930437]
9. Stryjer R, Rosencwaig S, Bar F, Ulman AM, Weizman A, Spivak B. Trazodone for the treatment of neuroleptic-induced acute akathisia: a placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Clin Neuropharmacol.* 2010;33(5):219-22. PMID [20838215]
10. Einarson A, Bonari L, Voyer-Lavigne S, Addis A, Matsui D, Johnson Y, et al. A multicentre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy. *Can J Psychiat.* 2003;48(2):106-10. PMID [12655908]



# TRIAZOLAM

## HALCION (LAB. PFIZER)

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 0,125 ou 0,25 mg;
- ▶ caixas com 10 comprimidos de 0,25 mg.

Obs.: Não comercializado no Brasil.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O triazolam é um derivado BZD utilizado principalmente como **indutor do sono**. Apresenta boa absorção oral e uma taxa de 89% de ligação às proteínas plasmáticas. Sua metabolização é hepática, pelos citocromos do grupo **CYP3A**, e a excreção é renal e biliar, alcançando o pico de concentração plasmática em 2 horas após administração por VO. Agentes que utilizem a mesma via de degradação ou que sejam substratos dessas enzimas, como **cetoconazol, rifampicina, ritonavir, ranitidina ou suco de pomelo (grapefruit)**, podem alterar os níveis séricos do triazolam. Um estudo indica que a **progesterona potencializa os efeitos comportamentais** desse BZD, o que poderia contribuir para maior abuso de BZDs em mulheres.<sup>1</sup> O triazolam é considerado um BZD de meia-vida curta: em torno de 1,5 a 5,5 horas.

Diversos estudos descreveram a eficácia do triazolam na indução do sono como semelhante à do midazolam, à do zolpidem e à da zopiclona. É utilizado, ainda, como **hipnótico e sedativo na pré-cirurgia** e na colocação de implantes dentários. Um estudo ressaltou a vantagem do uso de triazolam na pré-cirurgia em relação a outros BZDs, devido à sua maior capacidade de provocar amnésia dos eventos perioperatórios.<sup>2</sup> As doses habituais variam **de 0,125 a 0,25 mg** antes de deitar. Deve-se reservar a dose de 0,5 mg somente para casos refratários, que não responderam a doses menores. Em

pacientes debilitados e em idosos, iniciar com a menor dose possível (geralmente se utiliza a metade da dose recomendada).

O triazolam é bem tolerado. Um estudo com 2.462 pacientes não observou a ocorrência de sintomas no SNC, como excitação ou comportamento violento, referidos em estudos iniciais. Entretanto, é comum ocorrer **insônia de rebote na noite seguinte à retirada**. Alguns estudos verificaram também a ocorrência de **alteração de memória** e **desempenho cognitivo**<sup>3,4</sup> e prejuízo na consolidação da memória durante o sono.<sup>5</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. O triazolam potencializa o efeito desse neurotransmissor, modulando a atividade dos **receptores GABA A** por meio de sua ligação com seu sítio específico (receptores BZDs). Acreditava-se que o sítio de ligação do receptor BZD fosse uma molécula inteiramente diferente da molécula do receptor GABA A, mas hoje se considera que seja a mesma molécula em um local diferente.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* sonolência, sedação, fadiga, déficit de atenção, abstinência, perdas de memória (explícita), ataxia, disforia.

*Menos comuns:* agitação, agressividade, alteração da função hepática, alucinações, amnésia anterógrada, angioedema, anorgasmia, ansiedade de rebote, boca seca, bloqueio da ovulação, bradicardia, cólica abdominal, comportamento bizarro, confusão mental, constipação, convulsões, déficit cognitivo, déficit de memória, dependência, depressão, desinibição, despersonalização, desrealização, diminuição do apetite, diminuição da libido, diplopia, disartria, disforia, distonia, dor nas articulações, excitação, ganho de peso, gosto metálico, hipersensibilidade a estímulos, hiperacusia,

hipotonia, icterícia, irritabilidade, impotência, inquietude, insônia, insônia de rebote, náuseas, parestesias, perda do apetite, pesadelos, prurido, reação anafilática, relaxamento muscular, retenção urinária, sudorese, tonturas, vertigem, visão borrada, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ insônia;
- ▶ pré-anestesia.<sup>2</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ insônia aguda causada pela síndrome da mudança de fuso horário (*jet lag*);<sup>1</sup>
- ▶ apneia do sono central primária (não é a primeira escolha de tratamento, utilizado apenas se o paciente não tiver fatores de risco subjacentes para depressão respiratória).<sup>6</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ IR, respiratória e hepática grave;
- ▶ *miastenia gravis*;
- ▶ hipersensibilidade prévia ao triazolam ou aos BZDs;
- ▶ primeiro trimestre de gestação;
- ▶ em associação a cetoconazol, itraconazol, delavirdina, nefazodona, efavirenz ou inibidores da protease do HIV.



## INTOXICAÇÃO

A intoxicação aguda é rara em relação à frequência do uso, pois os BZDs têm uma margem de segurança relativamente ampla. Os óbitos por ingestão de BZDs isoladamente são raros, sendo que, na maioria dos casos, houve uso associado de outras substâncias, como álcool, ADTs e barbitúricos. Os sintomas incluem sonolência, relaxamento muscular, ataxia, nistagmo, diminuição dos reflexos e confusão, podendo evoluir até o coma.

## MANEJO

- ▶ Monitorar a respiração, o pulso e a PA.
- ▶ Adotar medidas de suporte gerais (hidratação parenteral e permeabilidade de vias aéreas).
- ▶ Pode-se empregar esvaziamento gástrico se a ingestão for recente.

O **flumazenil** pode ser útil no tratamento e no diagnóstico diferencial das intoxicações. Usa-se 0,3 mg, IV, em 15 segundos, com doses subsequentes de 0,3 mg a cada 60 segundos até o máximo de 2 mg. Em pacientes tratados cronicamente com BZDs, o uso do flumazenil deve ser lento, pois podem surgir sintomas de abstinência. Caso não ocorra melhora significativa do estado de consciência e da função respiratória após doses repetidas de flumazenil, pensar em etiologia não benzodiazepínica. Nesses casos, pode ser útil a solicitação de um *screening* de urina para detecção de outras substâncias.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## GRAVIDEZ

Não foram encontradas evidências de que a terapia com triazolam durante a gravidez aumente o risco de malformações congênitas. O fabricante recomenda evitar esse medicamento durante a gestação, embora tal advertência pareça estar baseada em preocupações sobre a segurança dos BZDs em geral durante a gravidez, e não em evidências de efeitos adversos específicos do triazolam. O risco absoluto de malformações em decorrência do uso de BZDs no primeiro trimestre de gestação é inferior a 1% de acordo com um estudo de metanálise.<sup>7</sup> Deve ser considerada a relação risco-benefício do uso de BZDs nessas condições.

A concentração de BZDs no cordão umbilical pode ser maior do que no plasma materno, e tanto o feto quanto o recém-nascido são muito menos capazes de metabolizá-los que um adulto. Usados por ocasião do parto, deprimem o SNC do recém-nascido, especialmente se prematuro, pois, devido a sua lipossolubilidade, cruzam de forma rápida a barreira placentária, podendo causar síndrome do bebê hipotônico e depressão respiratória em recém-nascidos, além de sintomas de abstinência. BZDs mais bem estudados que o triazolam e com menor tempo de ação que o diazepam, como o lorazepam e o clonazepam, podem ser preferidos durante a gravidez ou a lactação. Categoria X da FDA.

## LACTAÇÃO

Os BZDs são excretados no leite, podendo produzir sonolência, apatia e letargia nos bebês. Se houver necessidade de uso prolongado do triazolam em altas doses, sugerir a descontinuação da amamentação.



## **CRIANÇAS**

O triazolam foi administrado em crianças sob doses de 0,005, 0,015 e 0,030 mg/kg 30 minutos antes de tratamento dentário. A dose de 0,030 mg/kg comprometeu a acuidade visual e a percepção estereotáxica de profundidade, produzindo ataxia, amnésia e diplopia dose-dependentes.<sup>8</sup>

## IDOSOS

Um estudo com 60 idosos demonstrou eficácia e segurança no uso do triazolam.<sup>9</sup> Um ensaio clínico controlado verificou que o triazolam causou muito mais sedação e comprometimento psicomotor em idosos do que em adultos que haviam recebido a mesma dose. As reações adversas foram pesadelos, sonolência diurna e agitação tanto diurna como noturna. Não houve evidências de insônia de rebote nem reações de abstinência por ocasião da retirada. Com base nesses resultados, recomenda-se que a dose em idosos seja reduzida em 50% em média. Um estudo duplo-cego controlado por placebo com pessoas saudáveis também demonstrou aumento dos efeitos sedativos em idosos.<sup>10</sup>



## PRECAUÇÕES

1. Devem ser evitadas funções que exijam atenção e reflexos intactos durante o uso desse medicamento, como dirigir veículos e operar máquinas.
2. Evitar o uso se o paciente apresentar história de dependência de substâncias ou transtorno da personalidade.
3. Evitar o uso de álcool durante o tratamento com o triazolam, pois ele agrava os sintomas de depressão do SNC, diminuindo a atenção e o tempo de reação a estímulos. Além disso, ter cautela com a associação a outras substâncias que também potencializam o efeito sedativo (p. ex., barbitúricos).
4. Não usar o triazolam em pacientes com doença de Alzheimer, EM ou outra patologia cerebral.
5. O uso do triazolam deve ser de curta duração, para evitar o risco de abuso e dependência química. Recomenda-se o uso por, no máximo, 7 a 10 dias.
6. Se usado regularmente por 3 semanas ou mais, o triazolam não deve ser interrompido de forma abrupta. A dose deve ser reduzida de forma gradual, especialmente em pacientes que apresentem história de convulsões.
7. Se o paciente já apresentou reações paradoxais aos BZDs, o triazolam deve ser utilizado com cautela e em doses menores, caso não seja contraindicado.
8. Ter cautela ao prescrever a pacientes com alteração das funções hepática ou renal, insuficiência pulmonar crônica ou apneia do sono.

9. Evitar o uso concomitante com itraconazol, cetoconazol e nefazodona, bem como o uso de suco de pomelo, porque eles inibem o CYP3A, aumentando, assim, a concentração plasmática do triazolam.
10. Alguns casos de “amnésia do viajante” foram relatados após o uso do triazolam por pessoas que utilizaram o medicamento em viagens para ajudar no sono (p. ex., em longos voos de avião). É um tipo de amnésia anterógrada e que pode durar várias horas. Considerar esse parafefeito ao prescrever o triazolam nessa situação.

## REFERÊNCIAS

1. Babalonis S, Lile JA, Martin CA, Kelly TH. Physiological doses of progesterone potentiate the effects of triazolam in healthy, premenopausal women. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;215(3):429-39. PMID [21350928]
2. Iida R, Kajiwara K, Kashiwai A, Kato J, Ogawa S. Comprehensive evaluation of the effect of triazolam on amnesia during the preoperative period. *Masui*. 2011;60(1):67-74. PMID [21348252]
3. Kleykamp BA, Griffiths RR, Mintzer MZ. Dose effects of triazolam and alcohol on cognitive performance in healthy volunteers. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2010;18(1):1-16. PMID [20158290]
4. Carter LP, Kleykamp BA, Griffiths RR, Mintzer MZ. Cognitive effects of intramuscular ketamine and oral triazolam in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;226(1):53-63. PMID [23096769]
5. Morgan PT, Kehne JH, Sprenger KJ, Malison RT. Retrograde effects of triazolam and zolpidem on sleep-dependent motor learning in humans. *J Sleep Res*. 2010;19(1 Pt 2):157-64. PMID [19682231]
6. Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K, Bista SR, Casey KR, Lamm CI, et al. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep*. 2012;35(1):17-40. PMID [22215916]
7. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry*. 1996;153(5):592-606. PMID [8615404]
8. Coldwell SE, Awamura K, Milgrom P, Depner KS, Kaufman E, Preston KL, et al. Side effects of triazolam in children. *Pediatr Dent*. 1999;21(1):18-25. PMID [10029963]
9. Cotroneo A, Gareri P, Nicoletti N, Lacava R, Grassone D, Maina E, et al.

Effectiveness and safety of hypnotic drugs in the treatment of insomnia in over 70-year old people. Arch Gerontol Geriatr. 2007;44 Suppl 1:121-4. PMID [17317444]

10. Greenblatt DJ, Harmatz JS, von Moltke LL, Wright CE, Shader RI. Age and gender effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of triazolam, a cytochrome P450 3A substrate. Clin Pharmacol Ther. 2004;76(5):467-79. PMID [15536461]



**TRIEXIFENIDIL**



**ARTANE**

2 mg

## ARTANE (LAB. APSEN)

► Caixas com 30 comprimidos de 2 ou 5 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O triexifenidil tem meia-vida de 6 a 12 horas, e seu início de ação ocorre 1 hora após a ingestão oral. Apresenta alta biodisponibilidade, sendo excretado predominantemente por via renal (76%). As doses habituais variam de 5 a 15 mg por dia, sendo preferíveis doses de 5 mg. Sugere-se dividir a dose em 3 a 4 tomadas diárias. A retirada deve ser gradual, para evitar sintomas de abstinência.<sup>1,2</sup> Em geral, reduz-se a dose após algumas semanas de uso, não sendo aconselhável usar esse medicamento por mais de 3 meses.

Há um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que justifica o uso de triexifenidil para distonia em jovens (até 32 anos). Apesar do senso comum de que há benefício no uso em adultos, não há ensaios clínicos controlados nessa população.<sup>3</sup> Uma recente revisão sugere que, no tratamento da distonia cervical crônica, a toxina botulínica teria menos efeitos colaterais que o triexifenidil, apesar de ambos os tratamentos serem seguros e eficazes.<sup>4</sup> Há controvérsias sobre o emprego profilático de antiparkinsonianos desde o início do uso de APs, uma vez que há registros de que 30 a 50% dos pacientes sob terapia com APs por longo prazo não necessitam de anticolinérgicos e de que esses agentes não são isentos de efeitos colaterais. Por isso, a OMS publicou um parecer de que eles são prescritos em demasia, posicionando-se contra o uso profilático de tais fármacos.<sup>5</sup> Contudo, as reações distônicas são extremamente desagradáveis aos pacientes, sendo uma das causas de não adesão ao tratamento. Por esses motivos, considera-se o emprego profilático de anticolinérgicos em indivíduos com maior risco de desenvolver ECEs pelos APs (jovens do sexo masculino em uso de AP de alta potência). Como de 85 a 90% dos sintomas distônicos agudos ocorrem nos primeiros 4 dias de tratamento, é recomendado que, após 10 dias, os anticolinérgicos sejam reduzidos de forma gradual, enquanto o surgimento de parkinsonismo ou acatisia é observado.<sup>5</sup> Um estudo feito na China com 75 pacientes com esquizofrenia usando triexifenidil há mais de 2 anos demonstrou que foi possível a retirada gradual do medicamento sem o surgimento de ECEs.<sup>2</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O triexifenidil bloqueia parcialmente os receptores colinérgicos centrais do sistema nigroestriatal, auxiliando, portanto, na correção do estado de desequilíbrio entre as atividades dopaminérgica e colinérgica nos gânglios basais, devido ao uso de APs (nos casos de parkinsonismo induzido por substâncias).

Apresenta, também, efeito antiespasmódico na musculatura lisa e diminui a salivação. Em baixas doses, deprime o SNC, mas, em altas, pode causar excitação.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* boca seca, constipação, dificuldades urinárias, sonolência, náusea, visão borrada, aumento da sensibilidade à luz, diminuição da sudorese, confusão mental.

*Menos comuns:* agitação, alucinações, aumento de cáries e outras doenças bucais, câibras, déficit cognitivo, dor epigástrica, excitação, falsa sensação de bem-estar, hipotensão ortostática, reações alérgicas, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ reações distônicas agudas;
- ▶ parkinsonismo induzido por APs;
- ▶ DP.

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ acatisia induzida por APs;
- ▶ sialorreia induzida por clozapina;
- ▶ distonia em crianças com paralisia cerebral;
- ▶ distonia aguda potencialmente fatal em crianças com síndrome de Rett.



## CONTRAINDICAÇÕES

O uso de anticolinérgicos deve ser muito cauteloso, devendo ser considerada a efetiva necessidade de prescrição nas seguintes situações:

- ▶ arritmias cardíacas;
- ▶ discinesia tardia;
- ▶ predisposição a GAF;
- ▶ *miastenia gravis*;
- ▶ aumento da próstata;
- ▶ retenção urinária.



## INTOXICAÇÃO

A intoxicação voluntária ou acidental pode ocasionar um quadro clínico parecido com superdose atropínica acompanhada de midríase, taquicardia sinusal, retenção urinária, boca seca, febre e *delirium*, podendo evoluir para coma, colapso cardiorrespiratório e óbito. Há um relato de caso de intoxicação fatal com triexifenidil.<sup>6</sup>



## MANEJO

Pode ser realizada uma lavagem gástrica para diminuir a absorção (se o paciente não estiver comatoso). BZDs em pequenas doses ou barbitúrico de ação rápida podem ser usados em casos de excitação do SNC. Os fenotiazínicos não devem ser administrados, devido à sua ação antimuscarínica. Respiração artificial ou agentes vasopressores podem ser instituídos quando necessário. Observar a temperatura corporal, a reposição hídrica e a manutenção do equilíbrio acidobásico. Devem ser feitas sondagens urinárias de alívio. Pode-se usar fisostigmina (1 a 2 mg, IV, lentamente) para reverter problemas cardiovasculares e efeitos sobre o SNC e pilocarpina 0,5% para tratar a midríase.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Existem poucos relatos de caso sobre exposição ao triexifenidil na gestação. Os dados disponíveis são contraditórios e não são suficientes para estimar sua possível toxicidade. Um relato recente sobre 2 gestações em uma mulher utilizando altas doses sugere que o fármaco não necessariamente deva ser contraindicado na gestação; entretanto, há também 1 relato de uma mulher, tratada com triexifenidil durante os primeiros 7 meses de gestação, cujo filho nasceu com múltiplas anomalias congênitas, incluindo anencefalia, malformações cardiovasculares e outras alterações. Sugere-se ao menos evitar o uso no primeiro trimestre de gravidez. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Não é recomendado o uso do triexifenidil durante a amamentação.

## **CRIANÇAS**

Até o momento, o uso do fármaco em crianças ainda é restrito, apesar do crescente número de relatos de caso com o objetivo de tratar quadros de distonia.<sup>7</sup> Recomenda-se o uso de doses menores do que aquelas empregadas em adultos, pois crianças têm sensibilidade aumentada a agentes anticolinérgicos.

## IDOSOS

O uso do fármaco deve ser evitado, uma vez que idosos são sensíveis a efeitos anticolinérgicos. Estudos sugerem que o triexifenidil pode causar diminuição da capacidade cognitiva nessa população.<sup>8,9</sup> Em idosos do sexo masculino, atentar para a potencial piora de quadros de hipertrofia prostática.



## PRECAUÇÕES

1. Não usar o triexifenidil de forma preventiva para efeitos parkinsonianos decorrentes do uso de APs (exceto nos casos já citados com maior risco para desenvolver ECEs, como jovens do sexo masculino que utilizam APs de alta potência).
2. Particularmente em idosos e debilitados, há maior risco de intoxicação atropínica e de efeitos colaterais mais graves (hipotensão, retenção urinária, precipitação de glaucoma).
3. A retirada do medicamento deve ser sempre gradual, pois há inclusive possibilidade de SNM em interrupções abruptas.
4. Evitar ingerir álcool durante o uso do triexifenidil, devido ao risco de potencialização da sedação.
5. Ter cautela ao operar máquinas perigosas e ao dirigir veículos (sedação).
6. Usar balas e chicletes dietéticos para estimular a salivação e evitar a ocorrência de cáries dentárias, doença periodontal e candidíase oral.
7. Recomenda-se a verificação periódica da pressão intraocular, devido à possibilidade de glaucoma, especialmente em idosos.
8. Evitar o uso de antidiarreicos até 2 horas após a ingestão desse medicamento.
9. Existe sempre o risco de abuso com esses medicamentos, pois causam euforia e alucinações quando ingeridos em altas doses.

## REFERÊNCIAS

1. Ben Hadj Ali B, Dogui M, Ben Ammou S, Lôo H. Antiparkinson drugs in neuroleptic

treatment: comparative study of progressive and abrupt withdrawal Encephale. 1995;21(3):209-15. PMID [7649071]

2. Ungvari GS, Chiu HF, Lam LC, Pang AH, Chung DW, Li SW, et al. Gradual withdrawal of long-term anticholinergic antiparkinson medication in Chinese patients with chronic schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. 1999;19(2):141-8. PMID [10211915]

3. Delnooz CC, van de Warrenburg BP. Current and future medical treatment in primary dystonia. Ther Adv Neurol Disord. 2012;5(4):221-40. PMID [22783371]

4. Patel S, Martino D. Cervical dystonia: from pathophysiology to pharmacotherapy. Behav Neurol. 2013;26(4):275-82. PMID [22713419]

5. Stanilla JK, Simpson GM. Drugs to treat extrapyramidal side effects. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. Textbook of psychopharmacology. 3rd ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2004.

6. Petković S, Durendić-Brenesel M, Dolai M, Samojlik I. Fatal intoxication because of trihexyphenidyl. J Forensic Sci. 2011;56(5):1383-6. PMID [21644988]

7. Ben-Pazi H. Trihexyphenidyl improves motor function in children with dystonic cerebral palsy: a retrospective analysis. J Child Neurol. 2011 26(7):810-6. PMID [21498790]

8. Pomara N, Belzer K, Hernando R, De La Pena C, Sidtis JJ. Increased mental slowing associated with the APOE epsilon4 allele after trihexyphenidyl oral anticholinergic challenge in healthy elderly. Am J Geriatr Psychiatry. 2008;16(2):116-24. PMID [18239197]

9. Pomara N, Yi L, Belzer K, Facelle TM, Willoughby LM, Sidtis JJ. Retrograde facilitation of verbal memory by trihexyphenidyl in healthy elderly with and without the APOE epsilon4 allele. Eur Neuropsychopharmacol. 2010;20(7):467-72. PMID [20417063]



# TRIFLUOPERAZINA



**STELAZINE**

2 mg



**STELAZINE**

5 mg

## STELAZINE (LAB. GLAXOSMITHKLINE)

► Caixas com 20 comprimidos de 2 ou 5 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A trifluoperazina é um AP potente do grupo das fenotiazinas piperazínicas. Como os demais fármacos do grupo, é bem absorvida por VO, com alta taxa de ligação proteica (90%). É metabolizada no fígado e excretada pelo rim. A trifluoperazina tem sido utilizada no tratamento dos sintomas psicóticos de diversos transtornos, como esquizofrenia, psicoses breves, mania aguda, transtorno esquizoafetivo, transtorno delirante, depressão grave, agitação em pacientes com retardo mental e até mesmo psicoses na infância, entre outros.<sup>1</sup> Também foi recentemente demonstrado que a trifluoperazina apresentou eficácia similar à risperidona e à olanzapina a pacientes que não responderam à sua primeira tentativa de tratamento com um APPG.<sup>2</sup>

A dose média inicial na crise é de 2 a 6 mg/dia. As doses habituais são de 5 a 20 mg e, no máximo, de 30 mg/dia. A dose de manutenção deve ser a menor possível.<sup>3</sup> Em crianças na faixa de 6 a 12 anos, pode-se usar de 1 a 15 mg/dia e, depois dessa idade, até 30 mg/dia, como em adultos.<sup>1</sup>



### FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

É um antagonista da dopamina, principalmente de receptores do tipo  $D_2$  no sistema límbico. Bloqueia também os receptores dopaminérgicos no sistema nigroestriatal, causando ECEs, e no sistema tuberoinfundibular do hipotálamo, provocando elevação dos níveis de prolactina.<sup>4</sup>

É também um antagonista dos receptores muscarínicos (colinérgicos); bloqueia os receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos e os receptores histamínicos do tipo  $H_1$ . Além disso,



provoca algum bloqueio dos canais de cálcio, o que pode explicar os efeitos cardíacos, hipotensores e a impotência sexual que eventualmente ocorrem.<sup>4</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* aumento do apetite, boca seca, constipação, disartria, hipotensão postural, salivação, sedação, taquicardia, tontura.

*Menos comuns:* abstinência, acatisia, agitação, agranulocitose, alteração na condução cardíaca, alteração no ECG, alteração da função hepática, amenorreia, anemia aplásica, anorgasmia, ataxia, convulsão, coriza, crises oculóginas, *delirium*, depressão, dermatite esfoliativa, descoloração da pele, depósitos granulares na córnea, desregulação da temperatura, diminuição da libido, discinesia tardia, distonia, ER, eosinofilia, excitação, febre, fotossensibilidade cutânea, galactorreia, ganho de peso, ginecomastia, glaucoma (precipitação do), hiperglicemia, hiperprolactinemia, hiporreflexia, icterícia, íleo paralítico, impotência, inquietude, insônia, insuficiência cardíaca, leucocitose, leucopenia, parkinsonismo, petéquias, priapismo, *rash* cutâneo, redução do limiar convulsivante, retinopatia pigmentar, rigidez muscular, ECEs, SNM, sono agitado, torcicolo, tremores finos, trombocitopenia, urticária, visão borrada.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ esquizofrenia (episódios agudos e tratamento de manutenção);<sup>5</sup>
- ▶ adjuvante no tratamento dos transtornos do humor com sintomas psicóticos;
- ▶ transtorno esquizoafetivo;
- ▶ transtorno delirante;
- ▶ *delirium*;
- ▶ episódios psicóticos em geral.<sup>6</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ quadros demenciais com agitação;<sup>6</sup>
- ▶ psicoses na infância;<sup>6</sup>
- ▶ transtorno da personalidade *borderline* (impulsividade e agitação).<sup>6</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

São relativas, devendo ser avaliado o risco/benefício.

- ▶ Hipersensibilidade ao fármaco;
- ▶ quadros de depressão do SNC;
- ▶ discrasias sanguíneas;
- ▶ DPOC grave (diminuição das secreções pulmonares);
- ▶ síndrome de Sjögren (diminuição das secreções);
- ▶ epilepsia;
- ▶ câncer de mama (aumento dos níveis de prolactina);
- ▶ bexiga neurogênica (retenção urinária);
- ▶ uso de lentes de contato (provoca diminuição do lacrimejamento);
- ▶ gravidez e amamentação;
- ▶ DP (exacerba os sintomas);
- ▶ asma.



## INTOXICAÇÃO

Ocorrem sintomas de depressão do SNC, como perda do equilíbrio, ECEs, sonolência, disartria, hipotensão, íleo paralítico, acatisia, confusão, desorientação, convulsões, febre e coma.

## MANEJO

O tratamento é basicamente de suporte e sintomático.

Medidas a serem adotadas:

- ▶ lavagem gástrica (no período inicial);
- ▶ não provocar vômitos (risco de aspiração);
- ▶ manter vias aéreas permeáveis;
- ▶ em caso de ECEs graves, usar antiparkinsonianos (com precaução).



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## GRAVIDEZ

Não existem estudos controlados sobre o uso em gestantes. Descreve-se a ocorrência de ECEs, icterícia, hiper-reflexia e hiporreflexia em recém-nascidos de mães que fizeram uso de fenotiazinas na gestação. Também existem relatos clínicos isolados de anormalidades congênitas, incluindo hidrocefalia, focomelia e transposição de grandes vasos cardíacos.<sup>7</sup> No entanto, é sugerido, em estudos epidemiológicos, que o risco de desenvolver essas malformações não é maior que o encontrado na população em geral. Deve-se avaliar os riscos do medicamento para o feto *versus* o perigo de uma mãe ativamente psicótica. Prefere-se o uso do haloperidol nesses casos.<sup>8</sup>

## **LACTAÇÃO**

Não é recomendada a amamentação em uso de trifluoperazina.<sup>9</sup>

## **CRIANÇAS**

Não é recomendado o uso em crianças menores de 6 anos. Deve-se sempre começar com pequenas doses, aumentando-as lentamente, e observar atentamente o aparecimento de efeitos adversos.

## IDOSOS

Deve-se usar doses menores e monitorar atentamente esses pacientes.



## LABORATÓRIO

- ▶ Interfere nos exames imunológicos para gravidez (falso-positivo ou negativo);
- ▶ interfere nos exames de dosagem da bilirrubina urinária (falso-positivo) e na secreção de ACTH (diminui).



## PRECAUÇÕES

1. No ECG, pode aumentar o intervalo QT e deprimir o segmento ST, podendo ainda ocorrer alterações na condução AV.
2. Em pacientes epiléticos, há maior risco de piora das crises convulsivas.
3. Pacientes com câncer de mama devem evitar o uso de fenotiazínicos, uma vez que 1/3 desses tumores é prolactino-dependente; além disso, com o uso dessas substâncias, pode ocorrer aumento nos níveis de prolactina, agravando o câncer.
4. Alertar para o risco de hipotensão postural, principalmente em idosos.
5. Evitar o uso concomitante de depressores do SNC, como o álcool.
6. Pacientes que dirigem ou operam máquinas devem ser orientados quanto aos efeitos sedativos e à diminuição de reflexos. Administrar o medicamento preferencialmente à noite.
7. Realizar ECG quando se usam doses elevadas ou quando o paciente apresentar alterações cardíacas.
8. Caso se realize ECT, é aconselhável retirar previamente o fármaco. Entretanto, em pacientes muito agitados, pode ser mantido.
9. Ter cautela com a exposição ao sol, devido ao perigo de fotossensibilidade.

10. Orientar o paciente a ingerir o medicamento após as refeições, para evitar picos séricos elevados (hipotensão).
11. Em pacientes com sintomas psicóticos relacionados a demência, o uso de APs está associado a maior risco de morte e eventos cardiovasculares em comparação ao placebo. Esses achados motivaram um alerta da FDA desencorajando o uso nessa população.

## REFERÊNCIAS

1. Freedman R. Schizophrenia. N Engl J Med. 2003;349(18):1738-49. PMID [14585943]
2. Chen JJ, Chan HY, Chen CH, Gau SS, Hwu HG. Risperidone and olanzapine *versus* another first generation antipsychotic in patients with schizophrenia inadequately responsive to first generation antipsychotics. Pharmacopsychiatry. 2012;45(2):64-71. PMID [22086749]
3. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. Manual de psicofarmacologia clínica 6.ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.
4. Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. 3rd ed. New York: Cambridge University Press; 2009.
5. Koch K, Mansi K, Haynes E, Adams CE, Sampson S, Furtado VA. Trifluoperazine versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;1:CD010226. PMID [24414883]
6. American Psychiatric Association. Diretrizes para o tratamento de transtornos psiquiátricos: compêndio 2006. Porto Alegre : Artmed, 2008.
7. Schrire I. Trifluoperazine and foetal abnormalities. Lancet. 1963;1(7273):174. PMID [13987056]
8. Einarson A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. J Psychiatr Pract. 2009;15(3):183-92. PMID [19461391]
9. Klinger G, Stahl B, Fusar-Poli P, Merlob P. Antipsychotic drugs and breastfeeding. Pediatr Endocrinol Rev. 2013;10(3):308-17. PMID [23724438]





# TRI-IODOTIRONINA ( $T_3$ )

## CYNOMEL (LAB. ENILA)

► Não disponível no mercado brasileiro.

Obs.: O hormônio  $T_3$  pode ser obtido em farmácias de manipulação.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O hormônio  $T_3$  é bem absorvido após administração oral, ao redor de 95%. A absorção é aumentada se o medicamento é administrado em jejum. Quase não se liga a proteínas plasmáticas. Sua ação inicia cerca de 3 horas após a administração, com pico entre 2 e 3 dias. A excreção é renal, com meia-vida de eliminação de 2,5 dias.

Seu principal uso em psiquiatria é como potencializador de antidepressivos em casos de resposta ausente ou insuficiente a esses medicamentos. A evidência mais consistente é para potencialização de ADTs,<sup>1</sup> mas também há estudos indicando eficácia semelhante na potencialização de ISRSs ou outros antidepressivos.<sup>2</sup>

Resultados de vários ensaios clínicos e de, pelo menos, 2 metanálises demonstram que o  $T_3$  (adicionado aos antidepressivos) aumenta a resposta em pacientes que não estavam respondendo satisfatoriamente. Quando comparado à potencialização com lítio, o  $T_3$  mostrou eficácia semelhante.<sup>3,4</sup>

Os pacientes que apresentam depressão com retardo psicomotor e os indivíduos do sexo feminino<sup>5</sup> são os que mais respondem ao  $T_3$ . Por ter um possível efeito de aumento de energia e de redução de peso, o  $T_3$  mostra-se uma opção razoável para potencialização em pacientes que apresentam depressão com características atípicas. Além de potencializar a ação dos antidepressivos, acredita-se que ele também possa

acelerar suas respostas clínicas; no entanto, ainda são necessários mais estudos para confirmar essa suposição.<sup>6</sup>

Um estudo retrospectivo mostrou benefício do  $T_3$  em episódios depressivos refratários em pacientes com TB tipo II.<sup>7</sup>

O uso do  $T_4$  como potencializador dos antidepressivos foi testado em menos estudos, a maioria abertos e com amostras pequenas. Embora os resultados desses estudos sejam na maioria positivos, ainda são insuficientes para comprovar a eficácia do  $T_4$ .<sup>8</sup> Além disso, mostrou-se menos eficaz em comparação ao  $T_3$ .<sup>9</sup> Quando utilizado para tal fim, devem ser aplicadas doses suprafisiológicas do  $T_4$ .<sup>5</sup>

Para utilizar o  $T_3$  associado a um antidepressivo, deve-se iniciar com 25 µg/dia. Se após 1 semana não for observado efeito favorável, e não ocorrerem reações tóxicas, pode-se aumentar a dose para 37,5 ou 50 µg/dia (25 µg 2 vezes ao dia). Se não houver resposta em 2 a 3 semanas com 50 µg/dia, outro tratamento deve ser considerado. Se a resposta for favorável, manter por pelo menos 2 meses. Há poucos dados sobre a segurança do tratamento com  $T_3$  por longo prazo, mas em pacientes com múltiplos episódios e risco de recaída, o uso por tempo indeterminado pode ser considerado, desde que não haja sinais de hipertireoidismo.<sup>10</sup> Para interromper o tratamento, deve-se diminuir 12,5 µg a cada 3 a 7 dias. Depois de aproximadamente 2 semanas de intervalo, reavaliar a função tireoidiana. Se for encontrado algum déficit, deve-se acrescentar  $T_4$ , lembrando que 100 µg de  $T_4$  equivalem a 25 µg de  $T_3$ .



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O  $T_3$  age no núcleo celular induzindo a expressão gênica e o metabolismo energético em todos os órgãos, podendo estimular a neurogênese no SNC.<sup>10</sup> Seu mecanismo de ação na potencialização dos antidepressivos permanece pouco conhecido. As doses utilizadas não alteram a farmacocinética dos antidepressivos. Sua adição aos antidepressivos aumenta a liberação de serotonina em algumas estruturas cerebrais. Existe a hipótese de que sua ação antidepressiva seja resultante de seu efeito nos sistemas catecolaminérgicos cerebrais: parece aumentar o número de receptores para noradrenalina e 5-HT em cérebros de ratos e atenuar o efeito de *down regulation* dos

ADTs sobre os receptores  $\alpha$ -adrenérgicos. Também é possível que o  $T_3$  funcione como neurotransmissor, tendo efeito direto sobre o humor. Finalmente, sugere-se para o hormônio  $T_3$  um efeito ativador da função gabaérgica, o que, entretanto, não está comprovado. É importante salientar que não há necessidade de alteração da função tireoidiana para que a resposta ao tratamento aconteça.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* ansiedade, calorões, sudorese, inquietude, taquicardia, hipotensão, cefaleia, diarreia.

*Menos comuns:* angina, arritmias, febre, flebite, hipertensão, IAM, insuficiência cardíaca, irregularidades menstruais, insônia, osteoporose (uso por longo prazo), perda de peso, tremores finos.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- potencializador do efeito antidepressivo em pacientes com TDM que não respondem ao tratamento em monoterapia com antidepressivos.<sup>1,6,9</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- redução do tempo para início da ação de um antidepressivo;<sup>6</sup>
- tratamento da depressão bipolar refratária.<sup>7</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ DCV grave (por aumentar o metabolismo basal, originando, conseqüentemente, sobrecarga cardíaca);
- ▶ hipertireoidismo e outros distúrbios endocrinológicos graves;
- ▶ insuficiência suprarrenal não controlada;
- ▶ IR.



## INTOXICAÇÃO

As superdosagens podem causar insuficiência cardíaca e óbito. Doses de 75 µg ou mais podem desencadear sintomas de intoxicação. O quadro é o mesmo do hipertireoidismo ou da tireotoxicose: insônia, ansiedade, nervosismo, angina, taquicardia grave, palpitações, tremores, febre e sudorese. Em casos graves, podem ocorrer arritmia, angina, insuficiência cardíaca e sintomas psicóticos.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Hormônios da tireoide podem ser utilizados com segurança por gestantes, desde que haja o monitoramento dos exames da função tireoidiana. Categoria A da FDA.

## **LACTAÇÃO**

Os hormônios da tireoide são minimamente excretados no leite materno, e os lactentes de mães que utilizam essas substâncias não parecem apresentar problemas clinicamente significativos.

## **CRIANÇAS**

É utilizado no tratamento do hipotireoidismo em crianças. Não há experiência de seu uso como potencializador dos antidepressivos nessa faixa etária.

## IDOSOS

Pacientes idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos adversos, particularmente aqueles com cardiopatias.



## LABORATÓRIO

Deve-se solicitar TSH,  $T_4$  livre e  $T_3$  livre antes de iniciar o  $T_3$ . Revisar a função tireoidiana após 3 meses do início e depois a cada 6 meses. O TSH deve ficar no limite inferior, e o  $T_3$  livre, no limite superior da normalidade. Mulheres pós-menopáusicas devem realizar densitometria óssea a cada 2 anos.



## PRECAUÇÕES

1. O uso prolongado do  $T_3$  em mulheres está associado a desmineralização óssea, especialmente após a menopausa.
2. Os hormônios tireoidianos podem aumentar o catabolismo de fatores de coagulação vitamina K-dependentes. Portanto, o emprego de anticoagulantes orais deve ser monitorado cuidadosamente após o início do  $T_3$ .
3. Hipertensão e arritmias preexistentes podem ser exacerbadas pelo  $T_3$ .

## REFERÊNCIAS

1. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. Arch Gen Psychiatry. 1996;53(9):842–8. PMID [8792761]
2. Cooper-Kazaz R, Lerer B. Efficacy and safety of triiodothyronine supplementation in patients with major depressive disorder treated with specific serotonin reuptake inhibitors. Int J Neuropsychopharmacol. 2008;11(5):685–99. PMID [18047754]



3. Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, MacDonald C. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(5):387–93. PMID [8489327]
4. Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Thase ME, McGrath PJ, et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(9):1519–30. PMID [16946176]
5. Sartorius N, Baghai TC, Baldwin DS, Barrett B, Brand U, Fleischhacker W, et al. Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: a CINP Task Force report based on a review of evidence. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007;10 Suppl 1:S1–207. PMID [18096106]
6. Altshuler LL, Bauer M, Frye MA, Gitlin MJ, Mintz J, Szuba MP, et al. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *Am J Psychiatry*. 2001;158(10):1617–22. PMID [11578993]
7. Kelly T, Lieberman DZ. The use of triiodothyronine as an augmentation agent in treatment-resistant bipolar II and bipolar disorder NOS. *J Affect Disord*. 2009;116(3):222–6. PMID [19215985]
8. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller H-J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2013;14(5):334-85. PMID [23879318]
9. Joffe RT, Singer W. A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. *Psychiatry Res*. 1990;32(3):241–51. PMID [2201988]
10. Rosenthal LJ, Goldner WS, O'Reardon JP. T3 augmentation in major depressive disorder: safety considerations. *Am J Psychiatry*. 2011;168(10):1035–40. PMID [21969047]



# TRIPTOFANO

Obs.: As apresentações comerciais encontradas no mercado são inadequadas para o uso em psiquiatria, pois contêm uma quantidade muito pequena de triptofano associado a outras substâncias. Pode, entretanto, ser obtido em farmácias de manipulação nas doses e nas apresentações desejadas.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O triptofano é absorvido de forma errática pelo aparelho digestivo. Uma porção significativa é metabolizada pelo fígado em primeira passagem. A absorção do L-triptofano pode ser aumentada administrando-se o medicamento, no mínimo, 3 horas após a ingestão de alimentos. Apresenta meia-vida de 1 a 2 horas; assim, a menos que o fármaco seja usado como hipnótico, deve-se administrá-lo 4 vezes ao dia para manter os níveis séricos. O nível sérico de triptofano é alterado por situações como estresse, deficiência de vitamina B<sub>6</sub>, nível de cortisol sérico elevado ou mesmo altas concentrações séricas do próprio triptofano, por estimular sua transformação periférica em quinurenina antes da captação cerebral.

O L-triptofano não tem uso aprovado pela FDA. Todavia, alguns estudos apresentam dados favoráveis ao seu uso, sobretudo como adjuvante no tratamento do TDM e da insônia.<sup>1,2</sup> O uso como adjuvante no tratamento antidepressivo se faz com 3 a 6 g/dia, em doses fracionadas. A ação hipnótica pode ocorrer em doses mais baixas, que parecem ser efetivas, mesmo em indivíduos saudáveis, na correção de latência prolongada do sono. Entretanto, doses altas podem ser necessárias para modular os estágios do sono em alguns indivíduos insones.<sup>3</sup>

Embora existam estudos com desfecho positivo indicando o uso de triptofano, uma rigorosa metanálise demonstrou que os dados disponíveis são insuficientes para

recomendação ou restrição do uso dessa substância para o tratamento do TDM unipolar devido ao tamanho pequeno das amostras, às medidas de resultado de baixa confiabilidade e aos vieses de publicação.<sup>4</sup> O estudo sugere que, em face da fraca evidência de eficácia e da ligação dessa substância com potenciais efeitos colaterais graves, sua utilidade clínica deve ser questionada em prol de agentes com comprovada segurança e eficácia. A metanálise ainda ressalta como aspecto complicador a variabilidade das formulações, doses e posologias recomendadas, não havendo na literatura atual consenso a respeito de tais questões para o emprego do fármaco.

A administração noturna de triptofano aumenta a concentração fisiológica de serotonina e melatonina no SNC. Tal administração exerce parte de seu efeito sedativo pelo aumento de produção de melatonina na glândula pineal. Evidências não conclusivas indicam que, em indivíduos saudáveis, a administração diurna de triptofano pode facilitar o início do sono em situações fora do ritmo circadiano normal. O triptofano como indutor de sono parece ter como vantagem a não interferência no desempenho do indivíduo no dia seguinte, o que pode ocorrer com outras substâncias utilizadas para esse fim.<sup>3</sup> Além disso, parece não ter potencial de abuso ou dependência. Para insônia, a dose recomendada é de 1 a 2 g ao deitar, o que pode ser aumentado para 3 a 4 g após 2 ou 3 noites.<sup>1</sup>

O efeito da administração do triptofano parece ser idiossincrático, dependendo do estado basal do sistema serotoninérgico de cada indivíduo, sendo essa uma possível explicação para a heterogeneidade dos resultados disponíveis na literatura. Indivíduos com alterações clínicas já manifestas, como pacientes em remissão de depressão ou com insônia, parecem ter maior probabilidade de obter benefício com a suplementação de triptofano do que sujeitos saudáveis.<sup>3</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O L-triptofano é um aminoácido essencial, precursor da serotonina. O triptofano ingerido pela dieta é metabolizado inicialmente em 5-HTP, que então é convertido em serotonina, tanto periférica como centralmente. Ambos podem cruzar a barreira hematoencefálica.

A captação de triptofano pelo SNC através da barreira hematoencefálica é feita por uma

proteína carreadora de membrana que é comum a outros aminoácidos, os chamados AANGs, que são tirosina, fenilalanina, valina, isoleucina e leucina. Um fator determinante para a captação cerebral do triptofano é a relação da concentração plasmática desse aminoácido com a concentração dos outros AANGs (T:AANGs). A ingestão de dieta rica em carboidratos eleva essa relação, pois aumenta a liberação da insulina, que estimula a utilização periférica dos demais AANGs. Os níveis absolutos de triptofano plasmático, assim como a razão T:AANGs, variam de modo circadiano, interferindo na disponibilidade e no transporte deste para o cérebro.<sup>3</sup>

A dieta ocidental habitual tem pequena quantidade de triptofano em relação aos demais aminoácidos, com cerca de 0,5 mg de triptofano/dia, e, em virtude disso, apenas 2 a 3% dessa quantidade é captada centralmente para a produção de serotonina. Como a maioria das proteínas alimentares tem baixos níveis de triptofano e quantidades muito maiores de outros aminoácidos, uma refeição rica em proteínas, embora aumente os níveis sanguíneos de triptofano, retarda sua captação no cérebro por aumentar desproporcionalmente as concentrações plasmáticas de outros aminoácidos que competem com ele ao reduzir a razão T:AANGs.

Estudos com animais sugerem que o correlato bioquímico periférico da depleção de triptofano não reflete necessariamente o grau de comprometimento central da transmissão serotoninérgica. O nível sérico de triptofano livre é melhor preditor da concentração de triptofano cerebral do que a concentração total de triptofano plasmático.<sup>5</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* anorexia, ataxia, cefaleia, dor muscular, náuseas, desconforto abdominal, tontura, tremor, xerostomia.

*Menos comuns:* desinibição sexual, hepatotoxicidade, doenças esclerodermia-like, síndrome de eosinofilia-mialgia.



## INDICAÇÕES

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ insônia de leve a moderada, com diversos despertares parciais;
- ▶ redução do tempo de latência do sono;<sup>3</sup>
- ▶ adjuvante aos antidepressivos no tratamento do TDM;<sup>6</sup>
- ▶ sintomas depressivos em pacientes com hepatite C em tratamento com IFN- $\alpha$ , tanto em monoterapia quanto como adjuvante aos antidepressivos;<sup>7</sup>
- ▶ primeiro episódio de TDM;<sup>8</sup>
- ▶ abstinência alcoólica, administrado em conjunto com D-fenilalanina e L-glutamina.<sup>9</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTA**

Reação de hipersensibilidade ao fármaco.

## RELATIVA

Usar com cautela em condições clínicas como câncer de bexiga, DM e acloridria.



## INTOXICAÇÃO

O triptofano é bastante seguro, pois faz parte da alimentação normal. Em doses elevadas, pode produzir sonolência, cefaleia e náusea. No uso associado com ISRSs, IRSNs, IMAOs ou ADTs, há risco de síndrome serotoninérgica.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

Em doses habituais, não é contraindicado na gestação (categoria C da FDA).  
Recomenda-se evitar durante a lactação.



## **CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

Não há estudos que garantam a segurança.

## IDOSOS

Não há contraindicações para seu uso nessa faixa etária.



## PRECAUÇÕES

1. A síndrome de eosinofilia-mialgia inclui artralgia, encurtamento da respiração, fadiga, febre, mialgia, neuropatia, *rash* cutâneo, suor em extremidades, podendo ocorrer ICC e óbito.<sup>10</sup> Em 1989, o L-triptofano e produtos contendo L-triptofano foram revogados para uso nos EUA devido à eclosão da síndrome de eosinofilia-mialgia associada a esses produtos; entretanto, não há estudos conclusivos quanto à relação causal.
2. A depleção de triptofano na dieta pode induzir o retorno dos sintomas depressivos em pacientes que já haviam atingido a remissão do TDM.<sup>11</sup>
3. Alguns pacientes bipolares podem ser extremamente sensíveis ao triptofano, podendo apresentar sintomas maníacos mesmo com doses baixas.<sup>2</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. Manual of clinical psychopharmacology. 7th ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2010.
2. Medscape [Internet]. Tryptophan [capturado em 02 ago 2014]. Disponível em: <http://reference.medscape.com>
3. Silber B, Schmitt J. Effects of tryptophan loading on human cognition, mood, and sleep. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34(3):387-407. PMID [19715722]
4. Shaw K, Turner J, Del Mar C. Tryptophan and 5-hydroxytryptophan for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD003198. PMID [11869656]
5. Tagliamonte A, Biggio G, Vargiu L, Gessa G. Free tryptophan in serum controls brain tryptophan level and serotonin synthesis. *Life Sci*. 1973;12(6):277-87. PMID [4701854]
6. Sarris J, Kavanagh D, Byrne G. Adjuvant use of nutritional and herbal medicines with antidepressants, mood stabilizers and benzodiazepines. *J Psychiatr Res*.

2010;44(1):32-41. PMID [19616220]

7. Schaefer M, Winterer J, Sarkar R, Uebelhack R, Franke L, Heinz A, et al. Three cases of successful tryptophan add-on or monotherapy of hepatitis C and IFNalpha-associated mood disorders. *Psychosomatics*. 2008;49(5):442-6. PMID [18794514]

8. Jangid P, Malik P, Singh P, Sharma M, Gulia, AK. Comparative study of efficacy of l-5-hydroxytryptophan and fluoxetine in patients presenting with first depressive episode. *Asian J Psychiatr*. 2013; 6(1):29-34. PMID [23380314]

9. Jukic T, Rojc B, Boben-Bardutzky D, Hafner M, Ihan A. The use of a food supplementatiomn with D- phenylanine, L-glutamine and L-5-hydroxytriptophan in the alliviation of alcohol withdrawal symptoms. *Coll Antropol*. 2011;35(4):1225-30. PMID [22397264]

10. Fernstrom JD. Effects and Side Effects Associated with the Non-Nutritional Use of Tryptophan by Humans. *J Nutr*. 2012;142(12):2236S-44S. PMID [23077193]

11. Neumeister A, Nugent A, Waldeck T, Geraci M, Schwarz M, Bonne O, et al. Neural and behavioral responses to tryptophan depletion in unmedicated patients with remitted major depressive disorder and controls. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(8):765-73. PMID [15289275]



# VALNOCTAMIDA

**AXIQUEL (LAB. BCM)**

**NIRVANIL (LAB. SANOFI-AVENTIS, RECORDATI, SODIP)**

Obs.: A valnoctamida não está disponível no Brasil.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A valnoctamida vem sendo comercializada há muitos anos em diversos países europeus, como Itália, França e Suíça, como um ansiolítico e sedativo. Já nos EUA foi comercializada nos anos de 1970, com o nome Axiquel, não havendo informações disponíveis de farmacovigilância dessa época. Trata-se de um isômero estrutural da valpromida, um pró-fármaco do AVP. Ao contrário de seu isômero e análogo, a valnoctamida não sofre biotransformação no ácido livre correspondente.<sup>1</sup>

O AVP, estabilizador do humor mais utilizado para TB, tem seu potencial teratogênico bem conhecido, limitando o uso em mulheres em idade fértil.<sup>1-3</sup> Os estabilizadores do humor alternativos mais estudados, como lítio e carbamazepina, também estão implicados em malformações congênitas, dificultando o tratamento de mulheres jovens com TB na gestação. No intuito de desenvolver fármacos mais seguros para uso nessa população, foi iniciada a busca por derivados do AVP.<sup>4</sup> Segundo estudos toxicológicos, acredita-se que sua teratogenicidade provenha do grupo carboxílico livre.<sup>2</sup> A valpromida e a valnoctamida são amidas derivadas do AVP sem o grupo carboxílico. A valpromida tem atividade anticonvulsivante, além de relatos sugerirem sua eficácia no TB. No entanto, em humanos, a valpromida é transformada em grande quantidade em AVP, não solucionando o problema referente ao efeito teratogênico.<sup>4,5</sup>

Tendo em vista sua equivalência anticonvulsivante com valpromida e valproato em

modelos animais de epilepsia, foi sugerida a eficácia da valnoctamida em humanos, além da possibilidade de seu efeito estabilizador do humor.<sup>3,5,6</sup> Em função desses achados, um ECR, duplo-cego, em comparação ao placebo, com 5 semanas de duração, foi realizado com o objetivo de avaliar seu potencial efeito em pacientes com quadro de mania aguda. Esse estudo demonstrou que a valnoctamida, nas doses entre 600 e 1.200 mg/dia, associada à risperidona, foi mais eficaz que o placebo no tratamento de episódios maníacos. Os autores sugeriram que ela poderia ser uma possível alternativa ao AVP para mulheres com TB em idade reprodutiva.<sup>1</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Há poucos estudos disponíveis sobre a farmacodinâmica da valnoctamida. Um estudo com roedores que utilizou uma mistura racêmica dos isômeros do fármaco sugere que haja múltiplos mecanismos de ação. Parece atuar na inibição da enzima mio-inositol-1-fosfato sintase, que faz parte do metabolismo da glicose em células de mamíferos.<sup>7</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

- Sonolência, leve prejuízo motor.



## INDICAÇÕES

Evidências incompletas de eficácia:

- mania aguda;<sup>1</sup>

- ▶ epilepsia;<sup>8</sup>
- ▶ dor neuropática;<sup>9</sup>
- ▶ ansiedade/agitação (como ansiolítico/hipnótico).



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Com relação à teratogênese, estudos com ratos mostraram que a valnoctamida tem potencial teratogênico muito inferior ao valproato.<sup>1,10</sup> Estudos de embrioletalidade apontaram resultados semelhantes, com 52% para valproato, 5% para controles e 2% para valnoctamida. No entanto, não foram realizados estudos com humanos que possam informar a segurança do fármaco na gravidez.

## **LACTAÇÃO**

Não existem dados disponíveis sobre o uso desse fármaco na lactação, não sendo, portanto, recomendado.



## **CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

Não existem estudos desse fármaco até o momento nessa população.

## IDOSOS

Não existem estudos desse fármaco até o momento nessa população.



## PRECAUÇÕES

1. Em função de ser um inibidor da metabolização da carbamazepina, atentar para o risco de interação (ver seção “Interações medicamentosas”).
2. Devido ao risco de causar sonolência e lentificação psicomotora, deve ser evitado o uso concomitante de álcool.
3. Devem ser evitadas atividades que exijam atenção e reflexos intactos durante o uso desse fármaco, como dirigir veículos e operar máquinas.

## REFERÊNCIAS

1. Bersudsky Y, Applebaum J, Gaiduk Y, Sharony L, Mishory A, Podberezsky A, et al. Valnoctamide as a valproate substitute with low teratogenic potential in mania: a double-blind, controlled, add-on clinical trial. *Bipolar Disord.* 2010;12(4):376-82. PMID [20636634]
2. Harl F. Clinical study of valnoctamide on 70 neuropsychiatric clinic patients undergoing ambulatory treatment. *Presse Med.* 1964;72:753-4. PMID [14119722]
3. Bialer M, Haj-Yehia A, Badir K, Hadad S. Can we develop improved derivatives of valproic acid? *Pharm World Sci.* 1994;16(1):2-6. PMID [8156045]
4. Bialer M. Pharmacokinetic considerations in the design of better and safer new antiepileptic drugs. *J Control Release.* 1999;62(1-2):187-92. PMID [10518650]
5. Bialer M. Clinical pharmacology of valpromide. *Clin Pharmacokinet.* 1991;20(2):114-22. PMID [2029804]
6. Löscher W, Nau H. Pharmacological evaluation of various metabolites and analogues of valproic acid. Anticonvulsant and toxic potencies in mice. *Neuropharmacology.* 1985;24(5):427-35. PMID [3927183]
7. Shekh-Ahmad T, Hen N, Yagen B, McDonough JH, Finnell RH, Wlodarczyk BJ, et al. Stereoselective anticonvulsant and pharmacokinetic analysis of valnoctamide, a

CNS-active derivative of valproic acid with low teratogenic potential. *Epilepsia*. 2014;55(2):353-61. PMID [24313671]

8. Isoherranen N, White H, Klein B, Roeder M, Woodhead J, Schurig V, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of (2S,3S)-valnoctamide and its stereoisomer (2R,3S)-valnoctamide in rodent models of epilepsy. *Pharm Res*. 2003;20(8):1293-301. PMID [12948028]

9. Winkler I, Blotnik S, Shimshoni J, Yagen B, Devor M, Bialer M. Efficacy of antiepileptic isomers of valproic acid and valpromide in a rat model of neuropathic pain. *Br J Pharmacol*. 2005;146(2):198-208. PMID [15997234]

10. Radatz M, Ehlers K, Yagen B, Bialer M, Nau H. Valnoctamide, valpromide and valnoctic acid are much less teratogenic in mice than valproic acid. *Epilepsy Res*. 1998;30(1):41-8. PMID [9551843]



**VARDENAFILA**



**LEVITRA**

10 mg

## **LEVITRA (LAB. BAYER)**

- ▶ Caixas com 4 comprimidos de 5, 10 ou 20 mg;
- ▶ caixas com 1 comprimido de 10 mg;
- ▶ caixas com 2 comprimidos de 10 ou 20 mg;
- ▶ caixas com 8 comprimidos de 20 mg.

## **LEVITRA ODT (LAB. BAYER)**

- ▶ Caixas com 4 comprimidos orodispersíveis de 5, 10 ou 20 mg;
- ▶ caixas com 2 comprimidos orodispersíveis de 10 ou 20 mg.

## VIVANZA (LAB. MEDLEY)

- Caixas com 2 comprimidos de 5 ou 10 mg;
- caixas com 4 comprimidos de 10 ou 20 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A vardenafila é rapidamente absorvida após a administração oral. As concentrações plasmáticas máximas ocorrem em até 15 minutos e, em média, de 25 a 60 minutos após a ingestão, com meia-vida de aproximadamente 4 a 5 horas. É metabolizada no fígado pelo sistema enzimático do citocromo P450, principalmente pela isoforma 3A4 (CYP3A4). Devido à sua completa metabolização e à meia-vida curta, não é esperado o acúmulo de vardenafila após o uso em dias consecutivos. Na maioria dos pacientes, age rapidamente (em até 15 minutos) já na primeira dose, e a eficácia é mantida com o passar do tempo. Após a administração oral, a vardenafila e seus metabólitos são primariamente eliminados pelas fezes (em torno de 91 a 95% da dose administrada) e, em menor extensão, pela urina (em torno de 2 a 6% da dose administrada), circulando firmemente ligados às proteínas plasmáticas, sobretudo à albumina.<sup>1</sup>

A vardenafila é utilizada no tratamento da DE. A dose inicial recomendada é de 10 mg ao dia, devendo ser administrada de 25 a 60 minutos antes da atividade sexual. Esta pode ser iniciada ou retomada por até 4 a 8 horas após a administração do medicamento, que é o tempo de duração do seu efeito. Mais recentemente, também foi lançada no mercado uma apresentação orodispersível do fármaco com sabor menta.<sup>2</sup>

Como ocorre com todos os inibidores da PDE5, isoenzima que medeia a resposta erétil, a estimulação tátil e/ou psicológica é necessária para que o medicamento seja eficaz.<sup>1</sup>



### FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O processo fisiológico da ereção envolve o sistema nervoso parassimpático, que, em

consequência da estimulação sexual, provoca a liberação de óxido nítrico, um agente vasodilatador, no corpo cavernoso do pênis. O óxido nítrico liga-se a receptores da enzima guanilato ciclase, o que, por sua vez, provoca aumento nos níveis de GMPc, responsável pelo relaxamento da musculatura lisa arterial.

A vardenafila restaura a capacidade de obtenção e manutenção da ereção peniana, em homens com DE, pelo aumento do fluxo sanguíneo no pênis durante e imediatamente após a estimulação sexual. Ela é uma potente inibidora seletiva da PDE5, uma enzima responsável pela degradação do GMPc, sendo 10 vezes mais potente que a sildenafil na inibição da atividade dessa enzima. A inibição resulta em aumento nos níveis de GMPc, redução do cálcio intracelular, maior relaxamento da parede das artérias, aumento do fluxo sanguíneo e ereção. Os efeitos da vardenafila só se manifestam se houver estimulação sexual e não persistem se ela cessar.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* cefaleia, rubor, dispepsia.

*Menos comuns:* congestão nasal ou coriza, sinusite, sintomas gripais, náusea, vertigem, dor lombar, mialgia, reduções leves e transitórias na PA, hipertensão, reação de fotossensibilidade, hipertonía, hipotensão, síncope, DE, edema palpebral, dores oculares, hiperemia conjuntival, cromatopsia (distúrbio na visão colorida), perda auditiva.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

► DE.<sup>3</sup>

Evidências incompletas de eficácia:



- ▶ DE em homens com DM;<sup>4</sup>
- ▶ DE em homens submetidos a prostatectomia radical;<sup>5</sup>
- ▶ DE associada ao fenômeno de Raynaud;
- ▶ DE em homens com HAS sob uso de anti-hipertensivos;<sup>3</sup>
- ▶ DE em homens com depressão leve sem tratamento antidepressivo;<sup>6</sup>
- ▶ EP;<sup>7</sup>
- ▶ sintomas do trato urinário inferior devidos a hiperplasia prostática;<sup>8</sup>
- ▶ hipertensão arterial pulmonar.



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade ao fármaco ou a quaisquer componentes da fórmula;
- ▶ pacientes para os quais a atividade sexual está contraindicada;
- ▶ coadministração com nitratos é absolutamente contraindicada, pois os inibidores da PDE5 podem potencializar os efeitos hipotensivos dos nitratos;
- ▶ em pacientes em outro tipo de tratamento para DE;
- ▶ menores de 18 anos e mulheres;
- ▶ uso concomitante com inibidores potentes da isoenzima hepática CYP3A4 (ritonavir, indinavir, itraconazol e cetoconazol), uma vez que esses medicamentos reduzem significativamente o metabolismo e a eliminação da vardenafila, levando a concentrações plasmáticas muito altas desse fármaco (ver seção “Interações medicamentosas” para ajustes de dose);
- ▶ a segurança da vardenafila não foi estudada nas seguintes condições, e, portanto, seu uso é contraindicado em pacientes em tais situações até que esteja disponível informação adicional: insuficiência hepática grave (Child-Pugh C), doença renal em estágio terminal (i.e., em diálise), hipotensão arterial (PA < 90/50 mmHg), história recente de AVC ou IAM (nos últimos 6 meses), angina instável e doenças hereditárias degenerativas da retina (p. ex., retinite pigmentar).<sup>1</sup>



## INTOXICAÇÃO

Dados de 8 voluntários saudáveis indicam que uma dose única de 120 mg de vardenafila está associada a mialgia e alterações visuais reversíveis. Em casos de superdose, medidas de suporte gerais devem ser adotadas conforme a necessidade. A diálise renal não costuma acelerar o *clearance* da vardenafila, uma vez que apresenta eliminação renal irrelevante.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## IDOSOS

Uma vez que o *clearance* renal da vardenafila é reduzido em idosos (idade superior a 65 anos), a dose inicial recomendada é de 5 mg. Com base na eficácia e na tolerabilidade, a dose pode ser aumentada para 10 e 20 mg.<sup>1</sup>



## PRECAUÇÕES

1. Antes de instituir o tratamento farmacológico, realizar anamnese e exame físico cuidadosos para as possíveis causas da DE (físicas, psicológicas) e, se possível, tratá-las.
2. Considerar o perfil cardiovascular dos pacientes, uma vez que há certo grau de risco cardíaco associado à atividade sexual. Eventos cardiovasculares significativos, incluindo hemorragia cerebrovascular, IAM, morte súbita de origem cardiovascular, AIT e arritmia ventricular, foram descritos após a comercialização de outro medicamento oral inibidor da PDE5.
3. Utilizar com cautela em pacientes com deformidade anatômica peniana (p. ex., angulação excessiva, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie) ou que apresentem condições que predisponham ao priapismo (p. ex., anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).
4. A apresentação de 5 mg deve ser a preferida em pacientes com função hepática alterada (insuficiência hepática de leve a moderada), portadores de IR grave (*clearance* de creatinina inferior a 30 mL/min), pacientes em uso de inibidores da enzima CYP3A4 (p. ex., eritromicina, certos antifúngicos imidazólicos) e idosos (idade superior a 65 anos), com possibilidade de aumento de dose com base na eficácia e na tolerabilidade. Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com IR de leve a moderada.<sup>1</sup>
5. A vardenafila não apresentou nenhum efeito no tempo de sangramento, nem isoladamente, nem em combinação com AAS, mas não há informação de segurança disponível sobre a administração em pacientes com distúrbios de crase sanguínea ou úlcera péptica ativa, devendo sua administração ser feita somente após avaliação cuidadosa da relação risco-benefício.<sup>1</sup>
6. Há suspeita de que a ingestão concomitante de suco de pomelo (*grapefruit*)

aumente as concentrações plasmáticas da vardenafila; portanto, essa combinação deve ser evitada.

## REFERÊNCIAS

1. Levitra®: cloridrato de vardenafil [Internet]. [capturado em 19 fev 2015]. Disponível em: [www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25366-1-0\].pdf](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25366-1-0].pdf)
2. Sperling H, Debruyne F, Boermans A, Beneke M, Ulbrich E, Ewald S. The POTENT I randomized trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2010;7(4 Pt 1):1497-507. PMID [20233275]
3. Tsertsvadze A, Fink HA, Yazdi F, MacDonald R, Bella AJ, Ansari MT, et al. Oral Phosphodiesterase-5 inhibitors and hormonal treatments for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2009;151(9):650-61. PMID [19884626]
4. Goldstein I, Young J, Fischer J, Bangerter K, Segerson T, Taylor T, et al. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(3):777-83. PMID [12610037]
5. Brock G, Nehra A, Lipshultz LI, Karlin GS, Gleave M, Seger M, et al. Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 2003;170(4 Pt 1):1278-83. PMID [14501741]
6. Rosen R, Shabsigh R, Berber M, Assalian P, Menza M, Rodriguez-Vela L, et al. Efficacy and tolerability of vardenafil in men with mild depression and erectile dysfunction: the depression-related improvement with vardenafil for erectile response study. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):79-87. PMID [16390893]
7. Gökçe A, Halis F, Demirtas A, Ekmekcioglu O. The effects of three phosphodiesterase type 5 inhibitors on ejaculation latency time in lifelong premature ejaculators: a double-blind laboratory setting study. *BJU Int*. 2010;107(8):1274-7. PMID [21929518]
8. Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with  $\alpha$ -blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2012;61(5):994-1003. PMID [22405510]



# VARENICLINA

## CHAMPIX (LAB. PFIZER)

- ▶ Caixas com 28, 112 ou 168 comprimidos de 1 mg;
- ▶ caixas com *kit* de 11 comprimidos de 0,5 mg e 42 comprimidos de 1 mg;
- ▶ caixas com *kit* de 11 comprimidos de 0,5 mg e 154 comprimidos de 1 mg.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A vareniclina é um agonista parcial seletivo dos receptores nACh (subtipo  $\alpha 4\beta 2$ ). A concentração plasmática máxima de vareniclina ocorre em torno de 3 a 4 horas após a administração oral e atinge estabilidade em 4 dias. A absorção é quase completa após administração oral, e a disponibilidade sistêmica é alta. A biodisponibilidade oral não é afetada por alimentos ou pelo horário da administração. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 24 horas. A vareniclina sofre metabolismo mínimo, com 92% excretados de forma inalterada na urina e menos de 10% excretados como metabólitos.<sup>1,2</sup>

A vareniclina tem sido considerada um medicamento eficaz, seguro e com bom perfil de tolerabilidade nas doses recomendadas para os pacientes em processo de cessação do tabagismo. Uma metanálise recente com 267 ECRs e mais de 100 mil pacientes mostrou que a vareniclina aumentou a chance de parar de fumar em relação ao placebo (razão de chances [OR] 2,88; *credible interval* [CredI] 95% 2,40 a 3,47), à bupropiona (OR 1,59; CredI 95% 1,29 a 1,96) e a formas isoladas de TRN (OR 1,57; CredI 95% 1,29 a 1,91), mas não à TRN combinada (OR 1,06; CredI 95% 0,75 a 1,48).<sup>3</sup> A combinação de vareniclina com bupropiona ou com TRN não se tem mostrado mais efetiva que a vareniclina isolada.<sup>4,5</sup>

O início de uso do medicamento deve ocorrer 1 semana antes da data estabelecida pelo paciente para parar de fumar. O tratamento começa com 0,5 mg 1 vez ao dia, do 1° ao 3° dia; 0,5 mg a cada 12 horas do 4° ao 7° dia; 1 mg a cada 12 horas, do 8° dia até o fim do tratamento. A duração do tratamento é de 12 semanas. Para pacientes que tenham sucesso em parar de fumar ao término das 12 semanas, um período de tratamento adicional de 12 semanas na dose de 1 mg a cada 12 horas é recomendado. Não há necessidade de descontinuação gradual da vareniclina no término do tratamento. A vareniclina deve ser ingerida após a alimentação e com bastante água, para diminuir os efeitos gastrintestinais. Pacientes que não toleram os efeitos adversos devem ter a dose reduzida temporariamente ou de forma permanente.<sup>1</sup> Os tratamentos para a cessação do hábito de fumar têm mais probabilidade de sucesso em pacientes que estejam motivados e que recebam aconselhamento e suporte adicionais.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A vareniclina, um composto desenvolvido especificamente para a interrupção do tabagismo, liga-se com alta afinidade e seletividade aos receptores acetilcolínicos  $\alpha 4\beta 2$  e estimula a atividade mediada pelo receptor, mas em nível significativamente menor que a nicotina. A vareniclina pode bloquear de forma eficaz a capacidade da nicotina de ativar totalmente o receptor  $\alpha 4\beta 2$  e estimular o sistema nervoso mesolímbico da dopamina, o qual se acredita ser o mecanismo neuronal subjacente de reforço e recompensa experimentado após fumar.<sup>1,2</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* náusea (atenuada na administração com alimento), sonhos anormais, vômito, cefaleia, dispepsia, flatulência, boca seca, constipação, diarreia, insônia, fadiga.

*Menos comuns:* agressividade, agitação, anemia, ansiedade, aumento de apetite, depressão, diarreia, gengivite, mialgias, hiperidrose, hipertensão, poliúria, RS, sonolência.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ tratamento para interrupção do tabagismo.<sup>1</sup>

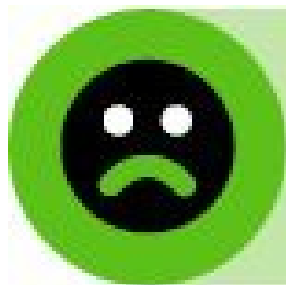
Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ associada a APs no tratamento de déficits cognitivos em pacientes com esquizofrenia;<sup>6</sup>
- ▶ interrupção do tabagismo em pacientes com esquizofrenia ou com transtorno esquizoafetivo;<sup>7</sup>
- ▶ tratamento da dependência de álcool;<sup>8</sup>
- ▶ dependência de cocaína.<sup>9</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade conhecida à vareniclina ou a qualquer componente da fórmula.



## INTOXICAÇÃO

Em caso de intoxicação, medidas de suporte devem ser iniciadas. As *overdoses* em

geral são não fatais, devido à indução de vômito pelo medicamento. Os sintomas relatados são náusea, vômito, sedação, hipotensão, bradicardia, tontura e agitação. Entretanto, há relatos de morte com o uso de altas doses ( $> 80$  mg) do medicamento. O fabricante recomenda medidas de suporte gerais, se necessário. Não há descrições suficientes para determinar os sintomas de intoxicação.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS



## **GRAVIDEZ**

A segurança e a eficácia na gravidez não foram estabelecidas. Pode ser utilizada se o benefício superar o risco. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

O uso na lactação não é recomendado, pois o medicamento é excretado no leite de ratos e não há estudos suficientes com humanos para estabelecer sua segurança.

## **IDOSOS**

O medicamento é bem tolerado em idosos, e o ajuste da dose deve ser feito somente se houver diminuição da função renal.

## **CRIANÇAS**

A vareniclina não é aprovada para indivíduos com menos de 18 anos. No entanto, estudos demonstraram que ela se mostrou eficaz e bem tolerada no tratamento da interrupção do tabagismo em adolescentes.<sup>10,11</sup>



## **LABORATÓRIO**

Realizar exame de creatinina antes do início do tratamento.



## **PRECAUÇÕES**

1. Há relatos na literatura de sintomas psiquiátricos induzidos pela vareniclina, como agressividade, ideação suicida e suicídio.
2. Reações graves foram relatadas associadas com o uso de vareniclina, como angioedema e reações cutâneas, incluindo síndrome de Stevens-Johnson.
3. Devido à ausência de metabolismo hepático significativo, a farmacocinética da vareniclina não sofre alteração em pacientes com insuficiência hepática, e não é necessário ajuste de dose nesses casos.
4. Não há necessidade de ajustes de dose em pacientes com IR leve a moderada. Para pacientes com IR grave, é recomendada administração reduzida de 1 mg em dose única diária. A administração deve ser iniciada com 0,5 mg em dose única diária nos 3 primeiros dias e, em seguida, deve ser aumentada para 1 mg em dose única diária.
5. A descontinuação abrupta da vareniclina está associada a aumento na irritabilidade e distúrbios do sono em até 3% dos pacientes.

## **REFERÊNCIAS**

1. Faessel HM, Obach RS, Rollema H, Ravva P, Williams KE, Burstein AH. A review of the clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of varenicline for smoking cessation. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(12):799-816. PMID [21053991]
2. Tonstad S, Rollema H. Varenicline in smoking cessation. *Expert Rev Respir Med*. 2010;4(3):291-9. PMID [20524911]
3. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD009329. PMID [23728690]
4. Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT, Schroeder DR, Allen SS, Hays JT, et al. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. *JAMA*. 2014;311(2):155-63. PMID [24399554]
5. Hajek P, Smith KM, Dhanji AR, McRobbie H. Is a combination of varenicline and nicotine patch more effective in helping smokers quit than varenicline alone? A randomised controlled trial. *BMC Med*. 2013;11:140. PMID [23718718]
6. Shim JC, Jung DU, Jung SS, Seo YS, Cho DM, Lee JH, et al. Adjunctive varenicline treatment with antipsychotic medications for cognitive impairments in people with schizophrenia: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(3):660-8. PMID [22048460]
7. Williams JM, Anthenelli RM, Morris CD, Treadow J, Thompson JR, Yunis C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the safety and efficacy of varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(5):654-60. PMID [22697191]
8. Litten RZ, Ryan ML, Fertig JB, Falk DE, Johnson B, Dunn KE, et al. A double-blind, placebo-controlled trial assessing the efficacy of varenicline tartrate for alcohol dependence. *J Addict Med*. 2013;7(4):277-286. PMID [23728065]
9. Plebani JG, Lynch KG, Yu Q, Pettinati HM, O'Brien CP, Kampman KM. Results of an initial clinical trial of varenicline for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2012;121(1-2):163-6. PMID [21925806]
10. Faessel H, Ravva P, Williams K. Pharmacokinetics, safety, and tolerability in healthy adolescent smokers: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther*. 2009;31(1):177-89. PMID [19243716]
11. Gray KM, Carpenter MJ, Lewis AL, Klintworth EM, Upadhyaya HP. Varenicline versus bupropion XL for smoking cessation in older adolescents: a randomized, double-blind pilot trial. *Nicotine Tob Res*. 2012;14(2):234-9. PMID [21778151]



**VENLAFAXINA**



**ALENTHUS XR**  
37,5 mg



**ALENTHUS XR**  
75 mg



**EFEXOR XR**  
37,5 mg



**EFEXOR XR**  
75 mg



**EFEXOR XR**  
150 mg



**VENFORIN**  
75 mg



**VENLAXIN**  
37,5 mg



**VENLAXIN**  
75 mg



**VENLAXIN**  
150 mg



**VENLIFT OD**  
37,5 mg



**VENLIFT OD**  
75 mg



**VENLIFT OD**  
150 mg



**GENÉRICO**  
75 mg  
(EUROFARMA)



**GENÉRICO**  
150 mg  
(EUROFARMA)



**GENÉRICO**  
37,5 mg  
(MEDLEY)



**GENÉRICO**  
75 mg  
(MEDLEY)



**GENÉRICO**  
150 mg  
(MEDLEY)

## **ALENTHUS XR (LAB. MEDLEY)**

- ▶ Caixas com 15 cápsulas de liberação prolongada de 37,5, 75 ou 150 mg.



## **CLORIDRATO DE VENLAFAXINA (LAB. GERMED PHARMA)**

► Caixas com 14, 20, 28 ou 30 cápsulas de 150 mg.

## **CLORIDRATO DE VENLAFAXINA (LAB. BIOSINTÉTICA)**

- ▶ Caixas com 28 comprimidos de 37,5 ou 75 mg;
- ▶ caixas com 30 comprimidos de 50 mg.

## **CLORIDRATO DE VENLAFAXINA (LAB. MEDLEY)**

- ▶ Caixas com 7, 15 ou 30 cápsulas de liberação prolongada de 37,5 mg;
- ▶ caixas com 15 ou 30 cápsulas de liberação prolongada de 75 ou 150 mg.

## **CLORIDRATO DE VENLAFAXINA (LAB. EUROFARMA)**

► Caixas com 14 ou 28 cápsulas de 37,5, 75 ou 150 mg.

## **CLORIDRATO DE VENLAFAXINA (LAB. RANBAXY)**

► Caixas com 28 cápsulas de 37,5 ou 75 mg.

## **CLORIDRATO DE VENLAFAXINA (LAB. EMS)**

- ▶ Caixas com 15 ou 30 cápsulas de liberação prolongada de 75 mg;
- ▶ caixas com 14 ou 30 cápsulas de 150 mg.

## **CLORIDRATO DE VENLAFAXINA (LAB. LEGRAND GENÉRICOS)**

► Caixas com 14 ou 30 comprimidos de 150 mg.

## **EFEXOR XR (LAB. WYETH-AYERST)**

- ▶ Caixas com 28 cápsulas de liberação prolongada de 37,5 mg;
- ▶ caixas com 14 cápsulas de liberação prolongada de 75 ou 150 mg.



## **NOVIDAT (LAB. DIFFUCAP-CHEMOBRAS)**

► Caixas com 7, 14 ou 28 cápsulas de 75 ou 150 mg.

## **VENFORIN (LAB. EMS)**

- ▶ Caixas com 14 cápsulas de liberação prolongada de 37,5 mg;
- ▶ caixas com 30 cápsulas de liberação prolongada de 75 ou 150 mg.

## **VENLAXIN (LAB. EUROFARMA)**

- ▶ Caixas com 14 cápsulas de liberação prolongada de 75 ou 150 mg.

## **VENLIFT OD (LAB. TORRENT)**

- ▶ Caixas com 7, 14 ou 30 cápsulas de liberação prolongada de 37,5 mg;
- ▶ caixas com 7, 14 ou 30 cápsulas de liberação prolongada de 75 mg;
- ▶ caixas com 7, 14 ou 30 cápsulas de liberação prolongada de 150 mg.



## **FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR**

A venlafaxina (cloridrato de cicloexanol) é um derivado bicíclico da feniletilamina, distinto dos demais antidepressivos, liberada para uso nos EUA em 1994. É bem absorvida por VO, e sua administração com alimentos não interfere na absorção, atingindo o pico plasmático 2 horas após a ingestão. Atinge o equilíbrio plasmático em 3 dias e tem baixa ligação (menos de 35%) a proteínas plasmáticas.<sup>1,2</sup>

A eliminação é primariamente metabólica, com posterior excreção urinária. Sofre intenso metabolismo de primeira passagem no fígado, onde é transformada no metabólito ativo: a oxidismetilvenlafaxina. É metabolizada pela CYP2D6, e seu metabolismo pode estar reduzido em pacientes com cirrose ou problemas renais graves, situações nas quais a dose deve ser ajustada. É também uma inibidora fraca dessa enzima. Inibe minimamente as enzimas CYP 1A2, 3A4, 2C9 e 2C19. Por esse motivo, tem um perfil favorável de interações, com menor risco de interações significativas que os ISRSs. A excreção dos metabólitos ocorre essencialmente por via renal (92%) e pelas fezes. Sua meia-vida é de 5 horas, e o estado de equilíbrio é atingido em até 3 dias. Apresenta farmacocinética linear.<sup>2</sup>

A eficácia da venlafaxina no TDM foi confirmada em diversos ensaios clínicos, incluindo estudos com pacientes com sintomas associados de ansiedade. É eficaz também no tratamento de continuação e de manutenção, com redução das taxas de recaída e recorrência em um período de 24 meses.<sup>3</sup> A venlafaxina XR é liberada pela FDA para uso em TDM, TAG, TAS e TP. A venlafaxina de liberação imediata é aprovada apenas para o tratamento de TDM.

A dose inicial recomendada é de 75 mg, em 2 ou 3 tomadas, para a venlafaxina de liberação imediata, e de única tomada para a venlafaxina XR. A dose máxima da venlafaxina é de 225 mg. Recomenda-se administrá-la junto às refeições. No tratamento do TDM, do TP e do TAG, existe clara relação entre a dose e a resposta terapêutica.<sup>3</sup>

O uso de um IRSN parece ser mais eficaz no tratamento de depressões moderadas e graves, e a troca de um ISRS para um IRSN pode ser benéfica para pacientes que não atingiram remissão.<sup>4</sup>

A venlafaxina foi testada também em outros transtornos. Em episódios depressivos do TB, embora efetiva, acabou apresentando maiores taxas de virada maníaca quando comparada a paroxetina, bupropiona ou sertralina.<sup>3,5</sup> No TEPT, é tão eficaz quanto a sertralina. Alguns estudos abertos mostram que a venlafaxina é tão eficaz quanto a clomipramina no tratamento do TOC, sendo mais bem tolerada.<sup>3</sup>

Na interrupção abrupta, é muito comum ocorrer síndrome de retirada, caracterizada por tontura, náusea, vômito, fotossensibilidade, alterações sensoriais, sonolência, fadiga, inquietude e insônia, mais acentuada nos 3 primeiros dias. Por esse motivo, a retirada deve ser gradual, de 25 mg/dia, durante 5 a 7 dias, ou até em 2 semanas em caso de tratamento mais prolongado.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A venlafaxina é considerada um fármaco inibidor duplo da recaptação da serotonina e noradrenalina, um IRSN. Inibe, em diferentes graus, a recaptação da serotonina, da noradrenalina e da dopamina. A inibição da recaptação de serotonina é a mais potente e está mais presente em doses baixas; a da recaptação da noradrenalina é moderada e mais presente em doses altas. A inibição da recaptação de dopamina é a menos potente e está mais presente em doses elevadas. O fármaco não bloqueia receptores muscarínicos, histaminérgicos ou  $\alpha$ -adrenérgicos.<sup>1,2</sup>

Convulsões foram observadas em índices semelhantes aos verificados com os ISRSs. O potencial de causar hipotensão ortostática e distúrbios de condução é baixo. A venlafaxina está associada a um pequeno aumento da frequência cardíaca, assim como à elevação dose-dependente da PA. Na prática, é prudente registrar os níveis pressóricos anteriores ao uso do medicamento e monitorá-los regularmente.<sup>3</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* náusea, insônia, tremor, disfunção sexual (redução da libido, atraso ejaculatório, anorgasmia ou impotência), sudorese e boca seca.

*Menos comuns:* alteração do ECG, alterações hepáticas, anorexia, arritmias, astenia, bruxismo, cefaleia, ciclagem rápida, constipação intestinal, diarreia, dor epigástrica, dor mamária com ingurgitação, galactorreia, hipertensão, hiponatremia, hipotensão, hiperprolactinemia, infertilidade, inquietude, irregularidade menstrual, midríase, nervosismo, palpitações, perda de peso, *rash* cutâneo, retenção urinária, sangramento, SIADH, sonolência, tontura, virada maníaca, visão turva, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ TDM,<sup>3,4,6</sup>
- ▶ TAG;<sup>3</sup>
- ▶ TP;<sup>3,7</sup>
- ▶ TAS.<sup>3</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ transtorno depressivo persistente (distímia);
- ▶ TOC;
- ▶ TEPT;<sup>3</sup>
- ▶ TDAH em adultos;
- ▶ tricotilomania;
- ▶ fibromialgia;
- ▶ SFC;
- ▶ disforia pré-menstrual;

- ▶ calorões em mulheres com câncer de mama e pós-menopáusicas;<sup>8</sup>
- ▶ dor aguda ou crônica pós-mastectomia;
- ▶ dor torácica funcional;
- ▶ profilaxia de enxaqueca.



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Uso associado a IMAOs;
- ▶ hipersensibilidade ao fármaco.



## INTOXICAÇÃO

Um dos problemas mais preocupantes da ingestão de doses elevadas é a hipertensão (doses acima de 225 mg/dia). Existem vários relatos de morte por *overdose* de venlafaxina, envolvendo principalmente a associação com outras substâncias, inclusive o álcool. Em casos de *overdoses* não fatais, foram encontradas alterações no ECG (QT prolongado, QRS prolongado e bloqueio de ramo), taquicardia sinusal e ventricular, bradicardia, hipotensão, alteração do nível de consciência, síndrome serotoninérgica e convulsões. Apesar do potencial de letalidade da intoxicação por venlafaxina, as evidências atuais não sugerem que ela deva ser evitada em pacientes com RS.<sup>3</sup>

## MANEJO

- ▶ Assegurar via respiratória adequada, oxigenação e ventilação.
- ▶ Monitorar o ritmo cardíaco e os sinais vitais.
- ▶ É recomendado realizar medidas de suporte e sintomáticas.
- ▶ A venlafaxina e a O-dismetilvenlafaxina não são consideradas dialisáveis, porque o *clearance* por hemodiálise de ambas é baixo.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS



## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

A exposição à venlafaxina no primeiro trimestre pode aumentar o risco de abortamento e de algumas malformações, como anencefalia, defeitos do septo atrial, coarctação da aorta, fenda palatina e gastrosquise.<sup>9</sup> Existem poucos relatos sobre os efeitos da exposição à venlafaxina no terceiro trimestre. Assim como ocorre com outros antidepressivos serotoninérgicos, a exposição nesse período está associada a alterações transitórias neonatais no recém-nascido, além de a aumento do risco de hemorragias maternas.<sup>3,10</sup> Categoria C da FDA.

O medicamento é excretado no leite materno, sendo o lactente exposto a 6 a 7% da dose materna. Não foram relatados efeitos adversos no bebê.<sup>3</sup>

## **CRIANÇAS**

Os resultados da venlafaxina no tratamento de crianças e adolescentes são controversos. Nos estudos para tratamento de depressão, ela foi mais efetiva que o placebo em adolescentes de 12 a 17 anos, mas não em crianças de 7 a 11 anos. Nos estudos sobre TAG e TAS, os resultados foram positivos para a venlafaxina quando comparada ao placebo. Apesar disso, não existem indicações formais para o uso de venlafaxina na população pediátrica.<sup>3</sup>

## IDOSOS

Parece ser bem tolerada em idosos, nos quais apresentou eficácia semelhante à da nortriptilina e menos efeitos colaterais autonômicos. É recomendável iniciar com doses mais baixas.<sup>3</sup>



## LABORATÓRIO

Parece haver correlação entre os níveis séricos e a resposta clínica e correspondência moderada entre as doses ingeridas e os níveis séricos. Níveis acima de 400 µg/L seriam efetivos.



## PRECAUÇÕES

1. Em função do potencial que esse medicamento tem de causar elevação pressórica sustentada, é recomendável a monitoração da PA de todos os pacientes que usam venlafaxina, em especial doses acima de 225 mg/dia. Se a PA aumentada tornar-se um problema, a recomendação é reduzir a dose ou descontinuar o medicamento.
2. Para descontinuação após 6 semanas ou mais de uso do medicamento, as doses devem ser diminuídas em um período mínimo de 2 semanas, pois existe a possibilidade de síndrome de retirada (ver “Farmacocinética e Modo de Usar”).
3. Em pacientes com função renal comprometida (taxa de filtração glomerular menor que 30 mL/min), a dose deve ser diminuída e administrada apenas 1 vez ao dia.
4. Apesar de a venlafaxina ser um fraco inibidor do sistema microsossomal hepático CYP2D6, em pacientes com disfunção hepática, a administração da venlafaxina com outros fármacos metabolizados por esse sistema (p. ex., cimetidina) deve ser feita com cuidado.
5. A venlafaxina é contraindicada a pacientes que estejam utilizando IMAOs, devido ao risco de crises hipertensivas, síndrome serotoninérgica ou SNM. Pacientes em

uso de IMAOs devem suspendê-los ao menos 2 semanas antes de utilizar a venlafaxina, e esta deve ser interrompida pelo menos 1 semana antes do início do uso de IMAOs.

6. Deve ser utilizada com precaução em pacientes com história de crises convulsivas, e seu uso deve ser descontinuado no caso de ocorrência de convulsões.

## REFERÊNCIAS

1. Horst WD, Preskorn SH. The pharmacology and mode of action of venlafaxine. *Rev Contemp Pharmacother*. 1998;9:293-302.
2. Mendlewicz J. Pharmacologic profile and efficacy of venlafaxine. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995;2:5-13. PMID [7622816]
3. Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. *Textbook of psychopharmacology: The American Psychiatric Publishing*. 4th ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2009.
4. Bradley AJ, Lennox-Smith AJ. Does adding noradrenaline reuptake inhibition to selective serotonin reuptake inhibition improve efficacy in patients with depression? A systematic review of meta-analysis and large randomised pragmatic trials. *J Psychopharmacol*. 2013;27(8):740-57. PMID [23832963]
5. Post RM, Altshler LL, Leverich GS, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW, et al. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry*. 2006;189:124-31. PMID [16880481]
6. Rudolph RL, Fabre LF, Feighner JP, Rickels K, Entsuah R, Derivan AT. A randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59(3):116-22. PMID [9541154]
7. Liebowitz MR, Asnis G, Mangano R, Tzanis E. A double-blind, placebo-controlled, parallel-group, flexible-dose study of venlafaxine extended release capsules in adult outpatients with panic disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(4):550-61. PMID [19358784]
8. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;356(9247):2025-6. PMID [11145492]
9. Polen KN, Rasmussen SA, Riehle-Colarruso T, Reefhuis J. Association between reported venlafaxine use in early pregnancy and birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2007. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013;97(1):28-35.

PMID [23281074]

10. Palmsten K, Hernández-Díaz S, Huybrechts KF, Williams PL, Michels KB, Achtyes ED, et al. Use of antidepressants near delivery and risk of post-partum hemorrhage: cohort study of low-income women in the United States. *BMJ*. 2013;347:f4877. PMID [23965506]



# VIGABATRINA

## SABRIL (LAB. SANOFI-AVENTIS)

► Caixas com 60 comprimidos sulcados de 500 mg.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A vigabatrina é um composto hidrossolúvel rapidamente absorvido pelo TGI e cuja absorção não é alterada pela alimentação. Os picos de concentração plasmática ocorrem 2 horas após a ingestão. É excretada de forma inalterada por via renal, e menos de 4% são metabolizados no fígado. Tem meia-vida de aproximadamente 5 a 8 horas. A farmacocinética é linear, e ela é amplamente distribuída pelo espaço extravascular, sem ligação proteica.<sup>1</sup>

A vigabatrina tem indicação como adjuvante no tratamento de epilepsia parcial complexa refratária a outros antiepilépticos<sup>2</sup> e no tratamento dos espasmos infantis.<sup>3,4</sup>

A vigabatrina vem sendo testada para o tratamento da dependência de cocaína, com resultados contraditórios em 2 ECRs controlados com placebo. O ECR com resultado positivo, com 50 sujeitos em cada grupo, mostrou abstinência de cocaína em 28% dos pacientes tratados com vigabatrina *versus* 7,5% do grupo que recebeu placebo após 9 semanas de tratamento. A taxa de indivíduos que completaram o estudo foi também superior: 62% no grupo da vigabatrina e 42% no grupo do placebo.<sup>5</sup> Entretanto, em um recente ECR multicêntrico com 186 participantes, a vigabatrina não foi superior ao placebo.<sup>6</sup>

A vigabatrina deve ser administrada 1 ou 2 vezes ao dia. Em adultos, a dose inicial recomendada é de 1.000 mg/dia. Se necessário, pode ser aumentada em 500 mg por semana ou em intervalos maiores, dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade.

As doses mais eficazes costumam variar de 2 a 3 g/dia. Doses acima de 3.000 mg/dia devem ser utilizadas somente em situações excepcionais e com monitoração rigorosa dos eventos adversos. Devido a alterações visuais associadas à utilização da vigabatrina, seu uso foi limitado e apenas indicado a situações em que o benefício suplanta tal risco.<sup>7,8</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A vigabatrina inibe de forma irreversível a GABA-transaminase, que é responsável pelo catabolismo do GABA na fenda sináptica. Dessa forma, aumenta rapidamente sua concentração na sinapse.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* visão borrada, alterações no campo visual, tonturas, cefaleia, aumento de peso, diplopia, dificuldades de concentração, fadiga, sonolência, tremor e artralgia.

*Menos comuns:* agitação, anemia, atrofia óptica, constipação, depressão, diarreia, diminuição da memória, ideação suicida, irritabilidade, náusea, nistagmo, neurite óptica, neuropatia periférica, urticária.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ como adjuvante no tratamento de epilepsia parcial complexa refratária;<sup>2</sup>
- ▶ no tratamento dos espasmos infantis.<sup>4</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ no tratamento da dependência de cocaína.<sup>6</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

Não há contraindicação absoluta para a prescrição da vigabatrina.



## INTOXICAÇÃO

Há relatos de caso de intoxicação com doses de 7,5 a 30 g vigabatrina e mesmo casos com doses de até 90 g. Cerca de metade dos casos envolvia o uso de várias substâncias. Os sintomas de superdosagem incluíam principalmente sonolência, perda de consciência e coma. Outros sintomas relatados com frequência foram vertigem, cefaleia, psicose, irritabilidade, hipotensão, depressão respiratória e apneia. Nenhum dos casos relatados resultou em óbito do paciente.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS



## **GRAVIDEZ**

Em gestantes expostas, foram encontradas alterações musculoesqueléticas congênitas (2%), mas havia exposição concomitante a outros fármacos. Em ratas, o uso na gestação foi associado a efeitos teratogênicos e aborto. Não é recomendada a administração a gestantes ou a mulheres que desejam engravidar. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

A vigabatrina é excretada no leite humano, portanto, considerar a suspensão do aleitamento materno.<sup>1</sup>

## **CRIANÇAS**

É utilizada em crianças principalmente no tratamento dos espasmos infantis. A dose inicial recomendada é de 40 mg/kg/dia. Em algumas crianças tratadas, observaram-se alterações estruturais na ressonância magnética, envolvendo o tálamo, os gânglios basais e o tronco encefálico.

## IDOSOS

Os estudos com vigabatrina não incluíram número suficiente de pacientes com mais de 65 anos, não sendo possível determinar se eles respondem de forma diferente de pessoas mais jovens. Entretanto, como é comum diminuição da função renal nessa faixa etária, recomenda-se cautela na prescrição do medicamento a idosos.



## LABORATÓRIO

A vigabatrina pode aumentar a quantidade de aminoácidos na urina, possivelmente levando a um teste falso-positivo para determinadas doenças metabólicas genéticas raras (p. ex.,  $\alpha$  aminoadípico acidúria).



## PRECAUÇÕES

1. Pacientes com IR leve devem reduzir a dose em 25%; moderada, 50%; e grave, 75%.
2. Foram relatadas alterações no campo visual em 1/3 dos pacientes tratados com vigabatrina. Essa ocorrência parece aumentar com a idade e ser maior em homens. O monitoramento da visão por um oftalmologista deve ser feito no início do tratamento, a cada 3 meses e até 6 meses após a suspensão do medicamento.
3. A vigabatrina não deve ser utilizada em associação com substâncias retinotóxicas.
4. Comportamento e ideação suicidas foram observados e devem ser adequadamente monitorados durante o tratamento com vigabatrina.
5. Agitação, depressão e ideias persecutórias foram relatadas durante o tratamento com vigabatrina em pacientes sem história de transtornos psiquiátricos e em geral foram reversíveis com a redução ou a descontinuação da substância.
6. Vários transtornos do movimento foram relatados com o uso da vigabatrina em

pacientes com espasmos infantis. Se tais eventos ocorrerem, deve ser considerada a suspensão ou a redução da dose.

7. Como outros antiepiléticos, a suspensão abrupta da vigabatrina pode causar convulsões por um efeito rebote. Portanto, recomenda-se a suspensão gradual do medicamento por um período de 2 a 4 semanas.

## REFERÊNCIAS

1. Tolman JA, Faulkner MA. Vigabatrin: a comprehensive review of drug properties including clinical updates following recent FDA approval. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(18):3077-89. PMID [19954276]
2. Hemming K, Maguire MJ, Hutton JL, Marson AG. Vigabatrin for refractory partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD007302. PMID [23440814]
3. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD001770. PMID [23740534]
4. Go CY, Mackay MT, Weiss SK, Stephens D, Adams-Webber T, Ashwal S, et al. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2012;78(24):1974-80. PMID [22689735]
5. Brodie JD, Case BG, Figueroa E, Dewey SL, Robinson JA, Wanderling JA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vigabatrin for the treatment of cocaine dependence in Mexican parolees. *Am J Psychiatry*. 2009;166(11):1269-77. PMID [19651710]
6. Somoza EC, Winship D, Gorodetzky CW, Lewis D, Ciraulo DA, Galloway GP, et al. A multisite, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of vigabatrin for treating cocaine dependence. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(6):630-7. PMID [23575810]
7. Pellock JM. Balancing clinical benefits of vigabatrin with its associated risk of vision loss. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2011(192):83-91. PMID [22061183]
8. Maguire MJ, Hemming K, Wild JM, Hutton JL, Marson AG. Prevalence of visual field loss following exposure to vigabatrin therapy: a systematic review. *Epilepsia*. 2013;51(12):2423-31. PMID [21070215]



# VILAZODONA

## **VIIBRYD (LAB. FOREST PHARMACEUTICALS)**

► Caixas com 30, 90, 100, 120, 150 ou 180 comprimidos de 10, 20 e 40 mg.

Obs.: Ainda não comercializada no Brasil.



## **FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR**

O metabolismo da vilazodona é essencialmente hepático e mediado pelo citocromo P450. A principal isoenzima envolvida é CYP3A4 e, em menor escala, 2C19 e 2D6. Parece também haver um metabolismo não mediado pelo citocromo, que ocorre por meio da carboxilesterase. Estudos *in vitro* mostraram que a vilazodona sofre interação farmacocinética relevante somente com substâncias que sejam fortes inibidoras da CYP3A4, o que aumenta sua concentração plasmática em aproximadamente 50%. Quando associada a tais substâncias, deve-se reduzir a dose utilizada. Não tem metabólito ativo, ou seja, seu efeito ocorre somente pela molécula principal. Apenas 1% é excretado sem modificação pela urina, e 2%, pelas fezes.<sup>1-3</sup> Quando ingerida com alimentos, as concentrações plasmáticas da vilazodona atingem o pico 4 a 5 horas após a ingestão do fármaco, e a biodisponibilidade chega a 72%. O tempo de meia-vida é de aproximadamente 25 horas, e o estado de equilíbrio é atingido após 3 dias. Circula no sangue com 96 a 99% de ligação às proteínas plasmáticas. Sua absorção reduz-se em 25% se ocorrer vômito dentro das primeiras 7 horas após a tomada; no entanto, não é necessária reposição de dose.<sup>1-3</sup>

A farmacocinética da vilazodona é bastante influenciada pelos alimentos, ocorrendo um aumento de 2 vezes no pico de concentração sérica quando esse medicamento é administrado com as refeições, mesmo uma refeição leve. Por essa razão, deve ser

ingerida com os alimentos, para garantir um nível sérico adequado, pois a ingestão em jejum pode reduzir a concentração sérica e influenciar na efetividade do medicamento.

A vilazodona foi aprovada pela FDA em janeiro de 2011 para uso no TDM. Dois ECRs, duplos-cegos e controlados por placebo<sup>4</sup> mostraram que o uso de 40 mg de vilazodona foi significativamente superior ao placebo na melhora dos sintomas depressivos (avaliados pela HAM-D e MADRS) no seguimento de 8 semanas. Até o momento, não há estudos que demonstrem eficácia da vilazodona em outros transtornos psiquiátricos.

As doses devem ser aumentadas gradualmente, iniciando-se com 10 mg/dia nos primeiros 7 dias. Após esse período, pode-se elevar a dose para 20 mg/dia por mais 7 dias, até chegar à dose recomendada de 40 mg/dia. Recomenda-se administração em tomada única diária, sempre com as refeições. Devido à observação de sintomas de retirada com a interrupção abrupta da vilazodona (p. ex., humor disfórico, irritabilidade, tontura, agitação, confusão, cefaleia), recomenda-se a descontinuação gradual da substância.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A vilazodona é um ISRS e também um agonista parcial dos receptores 5-HT<sub>1A</sub>. Pertence a uma nova classe de antidepressivos chamados indolalcilaminas. Seu mecanismo de ação não é completamente conhecido, no entanto, parece ser relacionado à melhora da atividade serotoninérgica no SNC pela inibição da recaptação da serotonina. Tem forte afinidade ao receptor 5-HT<sub>1A</sub>, entretanto, seu exato efeito sobre esse receptor ainda é desconhecido. Não tem ação sobre os neurotransmissores dopamina e noradrenalina.<sup>1,3,5</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* diarreia, insônia, náusea, vômito.

*Menos comuns:* anorgasmia, artralgias, ataques de pânico, atraso ejaculatório, aumento ou redução do apetite, boca seca, catarata, convulsões, DE, dispepsia, enxaqueca, extrassístoles ventriculares, fadiga, flatulência, gastroenterite, hiperidrose, hiponatremia, inquietude, olhos secos, palpitação, parestesia, pensamentos suicidas, polaciúria, redução da libido, sangramentos, sedação, SIADH, SNM, síndrome serotoninérgica, sonhos anormais, sonolência, sudorese noturna, tontura, tremor, visão borrada, virada maníaca.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

► TDM.<sup>1-8</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES



## ABSOLUTAS

- ▶ Hipersensibilidade ao fármaco;
- ▶ uso concomitante com IMAOs.



## INTOXICAÇÃO

A experiência com a superdosagem da vilazodona ainda é limitada. Há relatos de 4 pacientes adultos e 1 criança que ingeriram doses excessivas desse medicamento, tendo todos alcançado recuperação total. As reações adversas associadas com a *overdose* do medicamento (doses entre 200 e 280 mg) incluem síndrome serotoninérgica, letargia, inquietude, alucinações e desorientação. O tratamento do quadro de intoxicação consiste em controle dos sinais vitais e medidas de apoio. Lavagem gástrica pode ser necessária em alguns casos.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

Não existem estudos controlados com humanos que garantam sua segurança na gravidez, apesar de os estudos pré-clínicos com animais não terem demonstrado efeito teratogênico. Recém-nascidos expostos a antidepressivos serotoninérgicos no terceiro trimestre da gestação podem apresentar complicações, podendo requerer hospitalização prolongada, suporte respiratório e alimentação por sonda. Não há estudos avaliando se a vilazodona é excretada no leite materno humano; no entanto, alguns demonstram que esse fármaco é excretado no leite de ratas que estão amamentando. Ao utilizar esse medicamento em gestantes e lactentes, deve-se considerar se os benefícios superam os riscos.<sup>1-3</sup> Categoria C da FDA.

## **CRIANÇAS**

A eficácia e a segurança de seu uso em crianças não estão estabelecidas.<sup>1-3</sup>

## IDOSOS

Pode ser utilizada em idosos, não sendo necessário ajuste de dose em função da idade. Da mesma forma, não é necessário ajuste de dose em pacientes com disfunção renal de leve a moderada<sup>9</sup> ou hepática.<sup>1-3</sup>



## LABORATÓRIO

Nos estudos clínicos, a vilazodona não foi associada a nenhuma mudança laboratorial importante, incluindo provas de função hepática, hematológicos e urinários. Um ensaio aberto com *follow up* de 52 semanas, realizado com adultos com TDM, corroborou esses achados.<sup>8</sup> Em outro estudo, o intervalo QT e outros parâmetros do ECG foram avaliados, não demonstrando nenhuma alteração secundária ao uso da vilazodona.<sup>3</sup>



## PRECAUÇÕES

1. A vilazodona é contraindicada a pacientes que estejam utilizando IMAOs. Recomenda-se que haja um intervalo de 2 semanas entre a utilização dessas substâncias.
2. Uma considerável redução do nível sérico pode ocorrer se o medicamento não for ingerido com as refeições, prejudicando a efetividade da substância.
3. No início do tratamento, recomenda-se que os pacientes evitem atividades que necessitem de coordenação motora ou atenção importante.
4. Como ocorre com todos os antidepressivos, deve-se observar atentamente o RS, sobretudo no início do tratamento e a cada aumento de dose.
5. O risco de convulsões ainda não está bem estabelecido. Ter cuidado ao prescrever a pacientes epiléticos.
6. O tratamento com antidepressivos serotoninérgicos vem sendo associado a

sangramentos anormais. Utilizar com cuidado quando associado a AINEs, aspirina, varfarina ou a outras substâncias que alterem a coagulação.

## REFERÊNCIAS

1. Laughren TP, Gobburu J, Temple RJ, Unger EF, Bhattaram A, Dinh PV, et al. Vilazodone: clinical basis for the US Food and Drug Administration's approval of a new antidepressant. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(9):1166-73. PMID [21951984]
2. Vilazodone (Rx) – Viibryd [Internet]. Medscape; 2011 [capturado em 24 out 2011]. Disponível em: <http://reference.medscape.com>.
3. Prescribing Information Viibryd [Internet]. Forest Laboratories; 2011 [capturado em 24 out 2011]. Disponível em: <https://www.viibryd.com>.
4. Khan A, Sambunaris A, Edwards J, Ruth A, Robinson DS. Vilazodone in the treatment of major depressive disorder: efficacy across symptoms and severity of depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(2):86–92. PMID [24247740]
5. Owen RT. Vilazodone: a new treatment option for major depressive disorder. *Drugs Today (Barc)*. 2011;47(7):531-7. PMID [22013560]
6. Lindsey WT. Vilazodone for the treatment of depression. *Ann Pharmacother*. 2011;45(7/8):946-53. PMID [21672888]
7. Frampton JE. Vilazodone: in major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2011;25(7):615-27. PMID [21699273]
8. Robinson DS, Kajdasz DK, Gallipoli S, Whalen H, Wamil A, Reed CR. A 1-year, open-label study assessing the safety and tolerability of vilazodone in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(5):643-6. PMID [21869687]
9. Boinpally R, Alcorn H, Adams MH, Longstreth J, Edwards J. Pharmacokinetics of vilazodone in patients with mild or moderate renal impairment. *Clin Drug Investig*. 2013;33(3):199-206. PMID [23417352]



# VORTIOXETINA

## BRINTELLIX (LAB. TAKEDA & LUNDBECK)

► Frascos com 30 comprimidos de 5, 10 ou 20 mg.

Obs: Não disponível no Brasil.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A vortioxetina é um antidepressivo multimodal aprovado pela FDA em 2013 para o tratamento do TDM. A meia-vida é de aproximadamente 66 horas, e um nível estável no plasma é atingido em torno de 2 semanas. Sua absorção não é afetada pela ingestão de alimentos. A excreção é predominantemente urinária (56%) e fecal (26%). É metabolizada primariamente por oxidação via citocromo P450, especialmente CYP2D6. Atinge o pico plasmático entre 7 e 11 horas.

A vortioxetina teve sua eficácia comprovada na depressão aguda em ensaios clínicos controlados por placebo e em ensaios clínicos utilizando a duloxetina e a venlafaxina como comparativos.<sup>1,2</sup> Uma revisão sistemática encontrou um NNT = 11 (IC 95% 8-17) para remissão *versus* placebo e um NNT = 7 (IC 95% 6-9) para resposta *versus* placebo no tratamento agudo do TDM.<sup>3</sup> No tratamento de manutenção, seu uso está fundamentado em ensaios clínicos abertos e em um ensaio clínico controlado por placebo. Até o momento, os estudos relatam baixa incidência de efeitos colaterais sexuais relacionados à vortioxetina. No tratamento do TAG, os ensaios tiveram resultados conflitantes. Um ECR controlado demonstrou superioridade da vortioxetina em relação ao placebo em melhorar escores de HAM-A.<sup>4</sup> Outro ensaio, de desenho similar, não encontrou diferenças entre placebo e vortioxetina no tratamento do TAG.<sup>5</sup>

Recomenda-se iniciar com 10 mg 1 vez ao dia. A dose pode ser aumentada para 20

mg/dia, sendo que as doses habituais vão de 5 a 20 mg/dia. Quando em uso concomitante com inibidores fortes do CYP2D6, como a bupropiona, a paroxetina e a fluoxetina, orienta-se reduzir a dose do fármaco pela metade. Em contrapartida, sugere-se considerar aumento de dose no caso de uso de indutores fortes do CYP2D6, como a carbamazepina e a fenitoína.<sup>6</sup>

Para descontinuação, recomenda-se reduzir a dose em 5 mg a cada semana até atingir a dose de 10 mg. Manter 10 mg por 1 semana antes da suspensão total do medicamento.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O mecanismo de ação da vortioxetina não é completamente compreendido. Trata-se de um antidepressivo multimodal, IRS (5-HT), além de agonista do receptor 5-HT<sub>1A</sub>, agonista parcial do receptor 5-HT<sub>1B</sub> e antagonista 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> e 5-HT<sub>7</sub>. Não tem afinidade com receptores noradrenérgicos ou dopaminérgicos.<sup>7</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* náusea, cefaleia, tontura e boca seca.

*Menos comuns:* angioedema, diarreia, flatulência, hiponatremia/SIADH, sangramentos anormais, síndrome serotoninérgica, mania/hipomania, sonhos bizarros, prurido, tontura, xerostomia.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ episódio depressivo maior.<sup>1-3</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES



## ABSOLUTAS

- ▶ Uso de IMAOs;
- ▶ uso atual de azul de metileno;
- ▶ uso atual de linezolida;
- ▶ insuficiência hepática.



## INTOXICAÇÃO

O fabricante informa que doses maiores que 40 mg podem ocasionar sinais/sintomas de toxicidade. Por ser uma substância recentemente lançada no mercado, não há informações sobre letalidade. De modo geral, intoxicação mais grave ocorre quando a ingestão é intencional e quando são ingeridos múltiplos fármacos.

## MANEJO

Não existem recomendações específicas em relação à intoxicação por vortioxetina. As recomendações a seguir são generalizações derivadas de recomendações gerais para intoxicação por fármacos serotoninérgicos.

- ▶ Avaliar a intencionalidade da ingestão, sempre que possível.
- ▶ Vítimas de ingestão acidental e de quantidades menores de fármaco (próximas às doses habituais) e assintomáticas podem ser observadas em casa.
- ▶ Em caso de intoxicação intencional, a ingestão de diversas substâncias é comum e está associada a quadros mais graves. Nesses casos, quando possível, medir nível sérico de álcool, acetaminofeno, salicilatos e outros psicofármacos.
- ▶ Medidas de suporte gerais devem ser instauradas.
- ▶ Carvão ativado em dose única para remoção da substância do TGI.
- ▶ ECG seriado para rastrear alterações da condução cardíaca. Os intervalos QRS e QTc podem ser afetados pela ingestão em níveis tóxicos. Sulfato de magnésio deve ser administrado quando o intervalo QTc for  $> 560$  ou com outros fatores de risco para *torsades de pointes*.<sup>8</sup>
- ▶ Bicarbonato sérico para rastrear acidose metabólica.
- ▶  $\beta$ -hCG em mulheres em idade reprodutiva.
- ▶ Evitar agonistas serotoninérgicos como meperidina, devido ao risco de precipitar ou piorar a toxicidade.
- ▶ Buscar evidências de síndrome serotoninérgica: hipertermia, diaforese, movimentos oculares lentos, hipertonia, hiper-reflexia e clônus. Em caso positivo, além da suspensão do fármaco, dependendo da gravidade do quadro, pode ser usada a ciproheptadina, como antagonista serotoninérgico.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

Não há estudos bem controlados com o uso de vortioxetina em gestantes. Em estudos com animais, causou atrasos no desenvolvimento. Não se sabe se a vortioxetina está presente no leite humano. Categoria C da FDA.

## **CRIANÇAS**

A vortioxetina não foi avaliada para o uso em crianças. Portanto, não deve ser prescrita a essa população.

## **IDOSOS**

A vortioxetina demonstrou ser eficaz e bem tolerada no tratamento do TDM em idosos.<sup>9</sup> Não é necessário ajuste de dose de acordo com a idade. Usar com precaução, pois há maior risco de causar hiponatremia.



### **LABORATÓRIO**

Recomenda-se medida basal de sódio e função hepática.



### **PRECAUÇÕES**

1. Caso o paciente esteja em uso de IMAO, este deve ser suspenso pelo menos 14 dias antes do início da administração da vortioxetina. Em caso de troca de vortioxetina por IMAO, esta deve ser suspensa pelo menos 21 dias antes do início da administração do IMAO.
2. A vortioxetina não deve ser iniciada em pacientes que estejam em uso de linezolida ou azul de metileno (ver seção “Interações medicamentosas”). Caso o paciente esteja em uso de vortioxetina e necessitar com urgência de um desses medicamentos, e os potenciais benefícios superarem os riscos, deve-se suspender a vortioxetina imediatamente. Sinais de síndrome serotoninérgica devem ser monitorados por 21 dias. A vortioxetina pode ser reiniciada 24 horas após a última dose de linezolida ou azul de metileno.
3. Como ocorre com todos os antidepressivos, deve-se observar atentamente o RS, principalmente no início do tratamento e a cada aumento de dose.
4. O tratamento com antidepressivos serotoninérgicos vem sendo associado a sangramentos anormais. Utilizar com cuidado quando em associação a AINEs, aspirina, varfarina ou outras substâncias que alterem a coagulação.

## REFERÊNCIAS

1. Alvarez E, Perez V, Dragheim M, Loft H, Artigas F. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;15(5):589-600. PMID [21767441]
2. Boulenger JP, Loft H, Olsen CK. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(3):138-49. PMID [24257717]
3. Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant – what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract*. 2014;68(1):60-82. PMID [24165478]
4. Bidzan L, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, Yan M, Sheehan DV. Vortioxetine (Lu AA21004) in generalized anxiety disorder: results of an 8-week, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(12):847-57. PMID [22898365]
5. Rothschild AJ, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, Yan M, Sheehan DV. Vortioxetine (Lu AA21004) 5 mg in generalized anxiety disorder: results of an 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in the United States. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(12):858-66. PMID [22901736]
6. UpToDate [Internet]. Vortioxetine: drug information. 2014 [capturado em 12 jan 2014]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
7. Takeda and Lundbeck Announce FDA Approval of Brintellix™ (vortioxetine) for treatment of adults with major depressive disorder. 2013 [capturado em 19 fev 2015]. Disponível em: <http://www.lundbeck.com>.
8. Ganetsky M. Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning. UpToDate; 2014 [capturado em 19 fev 2015]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
9. Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012;27(4):215-23. PMID [22572889]



# ZALEPLOM

**SONATA (LAB. KING PHARMACEUTICALS)**

► Cápsulas de 5 ou 10 mg.

Obs.: A comercialização foi suspensa no Brasil.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O zaleplom é um composto pirazolopirimidínico.<sup>1</sup> É rapidamente absorvido após administração oral, permanecendo pouco fármaco no organismo de voluntários sadios 4 a 5 horas após a ingestão. Em indivíduos saudáveis, as concentrações plasmáticas máximas são atingidas em aproximadamente 1 hora após a administração. A meia-vida de eliminação é de cerca de 1 hora.<sup>1</sup> Embora não afete significativamente a concentração plasmática ou a meia-vida do medicamento, a ingestão com alimentos pode retardar o tempo para que seja atingida a  $C_{máx}$ . É um composto lipofílico bem-distribuído nos tecidos extracelulares. Apresenta baixo nível de ligação proteica (60%).<sup>2</sup> O zaleplom é quase completamente metabolizado no fígado, principalmente pela enzima aldeído oxidase, formando 5-oxi-zaleplom e, secundariamente, pela CYP 3A4, para compor o dietilzaleplom, convertido pela aldeído oxidase em 5-oxi-dietilzaleplom. Esses metabólitos oxidados (farmacologicamente inativos) são depois metabolizados por conjugação com ácido glicurônico e, em seguida, excretados na urina (70%) e nas fezes (17%).<sup>2,3</sup>

O zaleplom possibilita a redução da latência para início do sono.<sup>4</sup> Em estudos que avaliaram os efeitos do uso do zaleplom além de 2 semanas identificaram a não alteração na arquitetura do sono<sup>4</sup> e a manutenção do benefício de redução de latência para início do sono,<sup>5</sup> não sendo observado o desenvolvimento de tolerância em 4

semanas.<sup>1</sup> Não é evidenciada insônia de rebote ou sintomas de abstinência após a interrupção do tratamento.<sup>6</sup>

Recomendam-se doses entre 5 e 20 mg, ingeridas à noite. Se o paciente acordar no meio da noite, uma dose extra de 10 mg pode ser tomada. A ingestão com o estômago vazio reduz o tempo de início da ação.<sup>5</sup> Um diferencial do zaleplom é sua meia-vida curta, a qual possibilita ser considerado o uso no meio da noite.<sup>4</sup> No que se refere a efeitos residuais quanto a desempenho psicomotor, cognitivo e testes de memória foi identificado um comprometimento nas atividades limitado a 4-5 horas após a administração do fármaco.<sup>5</sup> Em idosos é sugerida a dose de 5 mg.<sup>5</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O zaleplom liga-se preferencialmente a subunidade  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  do receptor  $\text{GABA}_A$ .<sup>6</sup> A seletividade pela subunidade  $\alpha$ -1 dos receptores  $\text{GABA}_A$  pode explicar sua eficácia como hipnótico na ausência de efeitos miorrelaxantes e anticonvulsivantes; tal como pode ser observado nas medicações benzodiazepínicas.<sup>1</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* cefaleia, astenia, sonolência, vertigens, mialgia.

*Menos comuns:* agitação, agressividade, alterações no ECG, alucinações, amnésia, anafilaxia (raro), angioedema (raro), comportamento bizarro, despersonalização, dispepsia, dor abdominal, dor no corpo, hiperestesia, náusea, parestesia.





## INDICAÇÕES

Evidência consistente de eficácia:

- ▶ insônia <sup>1,5</sup>

Obs.: Aprovado pela FDA para o manejo da insônia em curto prazo.



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade ao fármaco ou a qualquer componente da fórmula; <sup>7</sup>
- ▶ insuficiência hepática grave. <sup>7</sup>



## INTOXICAÇÃO

Em situações de intoxicação, podem ocorrer diferentes graus de depressão do SNC. Em casos leves, os sintomas são sonolência, confusão mental e letargia; em casos mais graves, ataxia, hipotonia, hipotensão, depressão respiratória (raramente), coma e (muito raramente) óbito.

## **MANEJO**

Monitorar a respiração, o pulso, a PA e instituir medidas de suporte gerais. Em casos de intoxicação sempre deve ser considerada a hipótese de ingestão de vários medicamentos.



## **SITUAÇÕES ESPECIAIS**

## **GRAVIDEZ**

A segurança não está estabelecida. Categoria C da FDA. <sup>7</sup>

## **LACTAÇÃO**

Seu uso não é recomendado durante a amamentação.

## **CRIANÇAS**

A eficácia e a tolerabilidade não foram estabelecidas em crianças.

## IDOSOS

O zaleplom foi utilizado em idosos sob doses de 5 e 10 mg.<sup>8</sup> São recomendadas doses menores do que aquelas utilizadas em adultos.<sup>5,8</sup>



## LABORATÓRIO

Não foram observadas alterações clinicamente significativas nos resultados de exames laboratoriais.



## PRECAUÇÕES

1. Em pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada, o ajuste da dose é necessário, pois o *clearance* oral é reduzido em 70% em portadores de cirrose compensados e em 87% naqueles descompensados; há aumentos no pico da concentração média e da curva de concentração plasmática de até 4 vezes em pacientes compensados e de até 7 vezes naqueles descompensados em comparação a sujeitos saudáveis.<sup>1</sup> Seu uso não é recomendado a pacientes com insuficiência hepática grave.
2. Pacientes que dirigem ou operam máquinas perigosas devem ser alertados sobre sonolência, comprometimento psicomotor e atenção posteriores ao uso do fármaco e evitar tais atividades nesse período.
3. Uma metanálise com 14 estudos que avaliou a segurança e a existência de efeito residual comprometendo a capacidade de dirigir veículos de fármacos hipnóticos como zolpidem, zopiclona e zaleplom reafirmou a importância de características como meia-vida, dose e intervalo entre a administração do fármaco e o horário que será guiado o veículo como fatores que interferem no resultado e que merecem ser avaliados. Tanto zolpidem como zopiclona, se administrados no meio da noite, provocaram maior prejuízo na manhã seguinte em relação ao zaleplom.<sup>9</sup>

4. Existem relatos de caso que relacionam o uso de zaleplon à ocorrência de comportamentos e atividades atípicos durante o sono, como dirigir e alimentar-se.<sup>7</sup>
5. Pode ocorrer piora dos sintomas depressivos ou ideação suicida durante o uso do zaleplon. Deve-se ter cautela ao prescrever nessa situação.<sup>7</sup>
6. Ter cautela ao prescrever a pacientes com comprometimento grave da função pulmonar, pois o zaleplon pode causar prejuízo na capacidade respiratória.<sup>7</sup>
7. Em pacientes com IR leve ou moderada, não é necessário ajuste de dose. Não há estudos suficientes sobre o uso do zaleplon em pacientes com IR grave.<sup>7</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Dooley M, Plosker GL. Zaleplon: a review of its use in the treatment of insomnia. *Drugs*. 2000;60(20):413-45. PMID [10983740]
2. Mendelson WB. Hypnotic medications: mechanisms of action and pharmacologic effects. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 483-91.
3. Renwick AB, Mistry H, Ball SE, Walters DG, Kao J, Lake BG. Metabolism of zaleplon by human hepatic microsomal cytochrome P450 isoforms. *Xenobiotica*. 1998;28(4):337-48. PMID [9604298]
4. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. *Manual of clinical psychopharmacology*. 7th ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2010.
5. Ebbens MM, Verster JC. Clinical evaluation of zaleplon in the treatment of insomnia. *Nat Sci Sleep*. 2010;2:115-26. PMID [23616704]
6. Nutt DJ, Stahl SM. Searching for perfect sleep: the continuing evolution of GABAA receptor modulators as hypnotics. *J Psychopharmacol*. 2010 ;24(11):1601-12. PMID [19942638]
7. DailyMed [Internet]. Zaleplon [capturado em 29 maio 2012]. Disponível em: <http://dailymed.nlm.nih.gov>.
8. Israel A, Kramer JA. Safety of zaleplon in the treatment of insomnia. *Ann Pharmacotherapy*. 2002;36(5):852-9. PMID [11978165]
9. Roth T, Eklov SD, Drake CL, Verster JC. Meta-analysis of on-the-road experimental studies of hypnotics: effects of time after intake, dose, and half-life. *Traffic Inj Prev*. 2014;15(5):439-45. PMID [24678565]



# ZIPRASIDONA



**GEODON**  
20 mg/mL



**GEODON**  
40 mg



## **GEODON (LAB. PFIZER)**

- ▶ Caixas com 14 ou 30 cápsulas de 40 mg;
- ▶ caixas com 14 ou 30 cápsulas de 80 mg.

## GEODON IM (LAB. PFIZER)

- Caixa contendo 1 frasco-ampola de mesilato de ziprasidona (pó para solução IM) e 1 ampola de diluente (1,2 mL); 1 mL da solução corresponde a 20 mg de ziprasidona.



## FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A ziprasidona é um APA com estrutura química de piperazina benzisotiazólica. Após a administração oral com alimentos, o pico de concentração plasmática ocorre em 3,7 a 4,7 horas, e a meia-vida é de aproximadamente 7 horas.<sup>1,2</sup> A biodisponibilidade é de 60% por VO e de 100% na administração IM.<sup>1</sup> A ziprasidona apresenta uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas maior que 99%.<sup>1,3</sup> A posologia de 2 vezes ao dia geralmente alcança o estado de equilíbrio sérico em 3 dias.<sup>1,2</sup> A ziprasidona é metabolizada principalmente pelo fígado, sendo menos de 1/3 por meio do citocromo P450 e cerca de 2/3 pela redução em di-hidroziprasidona pela aldeído oxidase.<sup>1</sup>

A ziprasidona é utilizada no tratamento da esquizofrenia, do transtorno esquizoafetivo e de episódios maníacos e mistos do TB.<sup>1,2,4-6</sup> Uma metanálise sobre 15 APs utilizados na esquizofrenia mostrou que todos apresentaram melhor resultado que o placebo, mas a eficácia da ziprasidona foi inferior em relação a clozapina, amisulprida, olanzapina e risperidona.<sup>7</sup>

Em relação ao uso no TB, a eficácia da ziprasidona em episódios maníacos foi confirmada por ECRs e estudos de metanálise e atualmente é recomendada pelo CANMAT. Entretanto, não está indicada para tratamento de episódios depressivos do TB. No tratamento de manutenção do TB, o uso de ziprasidona é recomendado quando em combinação com lítio ou divalproato de sódio/AVP.<sup>5</sup>

A administração pode **iniciar com 40 mg 2 vezes ao dia**, com aumento a partir do **segundo dia para 60 a 80 mg 2 vezes ao dia**. A dose média recomendada é de 80 a 160 mg/dia, com alguns estudos recentes sugerindo doses maiores, de 120 a 160 mg/dia.<sup>8</sup> Pacientes sob doses maiores de ziprasidona apresentam menores taxas de abandono do tratamento.<sup>1,2</sup> Além disso, há evidências de que para um **efetivo bloqueio dos receptores D<sub>2</sub>** é necessária uma dose de aproximadamente 120 mg/dia de ziprasidona.<sup>1</sup> Alguns pacientes podem ter benefício com doses maiores que 160 mg/dia, apesar de a

segurança do uso de mais de 200 mg/dia não ter sido estabelecida. O aumento para dose de 320 mg/dia não produziu melhora sintomática em relação à dose de 160 mg/dia.<sup>8</sup> Recomenda-se que a dose diária seja dividida em 2 tomadas. Estudos confirmaram a necessidade de administrar a ziprasidona por VO com refeições de pelo menos 500 calorias para absorção ótima do medicamento (chegando até a duplicar em comparação à absorção em jejum). A quantidade de gordura das refeições não parece ser determinante na biodisponibilidade da ziprasidona.<sup>1-3</sup> Baixa dosagem, regimes inadequados de aumento da dose diária e administração em jejum podem ter afetado a *performance* da ziprasidona em alguns ensaios clínicos.

A dose média da ziprasidona IM é de 10 a 20 mg/dia. Podem ser prescritos 10 mg a cada 2 horas ou 20 mg a cada 4 horas até o máximo de 40 mg/dia.<sup>6</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A ziprasidona é um antagonista potente de receptores de dopamina do tipo 2 ( $D_2$ ) e agonista inverso de receptores de serotonina tipo 2A ( $5-HT_{2A}$ ). A ação nos receptores  $D_2$  é responsável pelo seu efeito AP. A atividade agonista inversa em receptores  $5-HT_{2A}$  desinibe a neurotransmissão de dopamina nos tratos nigroestriatal, mesocortical e tuberoinfundibular, reduzindo a presença de ECEs e de alterações na prolactina em comparação a outros APs sem essa característica de ação. Paralelamente, ela é agonista dos receptores  $5-HT_{1A}$  e antagonista dos receptores de serotonina  $5-HT_{2C}$  e  $5-HT_{1D}$ . A afinidade por  $5-HT_{1A}$  pode promover efeitos benéficos em sintomas negativos na esquizofrenia e no transtorno esquizoafetivo. O bloqueio em receptores  $5-HT_{2C}$  pode contribuir para melhorar os sintomas cognitivos. O antagonismo em receptores  $5-HT_{1D}$  pode estar associado a efeitos antidepressivos e ansiolíticos. No início do tratamento com ziprasidona, podem ocorrer sintomas como ansiedade, inquietação, insônia e aumento de energia semelhantes ao quadro de hipomania. Tal possibilidade tem como explicação um balanço inadequado entre o antagonismo de receptores  $5-HT_{2C}$  e  $D_2$  que ocorre quando doses baixas de ziprasidona são administradas, resultando em ocupação de receptores  $5-HT_{2C}$  sem suficiente bloqueio  $D_2$ .<sup>1</sup> A ziprasidona tem baixa afinidade por receptores histaminérgicos ( $H_1$ ), muscarínicos ( $M_1$ ) e  $\alpha 1$ -noradrenérgicos, resultando, respectivamente, em pequena probabilidade de ganho de peso, baixo risco

de efeitos anticolinérgicos e menor ocorrência de hipotensão ortostática.<sup>1,5</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* cefaleia, constipação, náusea, sonolência, tontura.

*Menos comuns:* acatisia, astenia, arritmia, aumento de prolactina (curta duração, dose-dependente), convulsões, crises oculogíricas, diarreia, discinesia tardia, disfagia, distonia, enurese, ganho de peso (menor probabilidade de ganho de peso entre os APAs), hipertensão, hipotensão postural, insônia, mania/hipomania, priapismo, problemas respiratórios (principalmente infecções respiratórias e coriza), prolongamento do intervalo QTc, *rash* cutâneo, SNM, outros ECEs, distúrbios visuais, xerostomia.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ esquizofrenia;<sup>1</sup>
- ▶ transtorno esquizoafetivo;<sup>1</sup>
- ▶ episódios maníacos e mistos do TB, com ou sem sintomas psicóticos;<sup>1,5</sup>
- ▶ adjuvante ao lítio ou ao AVP no tratamento de manutenção do TB;<sup>5</sup>
- ▶ agitação psicomotora em pacientes psicóticos.<sup>1,5</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ esquizofrenia com predominância de sintomas negativos ou comorbidade com síndromes ansiosas ou depressivas;<sup>9</sup>
- ▶ esquizofrenia refratária;<sup>4</sup>
- ▶ TB na infância e na adolescência;<sup>5,6</sup>
- ▶ outros transtornos com sintomas psicóticos;<sup>3</sup>

- ▶ alterações de comportamento no TEA;
- ▶ substituição de outro AP que tenha causado aumento de peso clinicamente significativo ou alterações metabólicas;<sup>2-4</sup>
- ▶ adjuvante ao tratamento da esquizofrenia em pacientes que responderam parcialmente à monoterapia com clozapina.<sup>1,4,9</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade à ziprasidona;
- ▶ prolongamento do intervalo QT, incluindo síndrome congênita do QTc longo (superior a 500 ms);<sup>10</sup>
- ▶ pacientes com IAM recente, insuficiência cardíaca descompensada e arritmias cardíacas.<sup>1</sup>



## INTOXICAÇÃO

A toxicidade da ziprasidona é provavelmente baixa. Tontura, letargia e prolongamento do intervalo QT podem acontecer na superdosagem.<sup>4</sup> Em casos de intoxicação com ziprasidona, foram relatados prolongamento do intervalo QTc, taquicardia sinusal, arritmia ventricular e alargamento de QRS. Entretanto, tais alterações não foram consideradas comuns, e a ocorrência de *torsades de pointes* teve apenas um registro, em um paciente que também ingeriu amantadina em altas doses. Há referência de que, em casos de intoxicação, a menor dose de ziprasidona associada a intervalo QTc maior que 500 ms foi de 1.040 mg. A maior ingestão confirmada foi de 12.800 mg, associada a ECEs e um intervalo QTc de 446 ms (sem sequelas cardíacas). Mortes associadas a intoxicação por ziprasidona ocorreram apenas em indivíduos que ingeriram outras substâncias concomitantemente.<sup>9</sup> Há relatos de sedação, agitação, hipertensão e disartria após ingestão de altas doses do medicamento.<sup>10</sup> Não há antídoto específico

para a ziprasidona.<sup>5</sup>

O tratamento consiste em assegurar via aérea, ventilação e oxigenação adequadas, com monitoramento cardiovascular. Considerar a possibilidade de lavagem gástrica e de administração de carvão ativado associado a laxantes. É improvável que hemodiálise seja útil, pois a ziprasidona é altamente ligada a proteínas.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Não há estudos conclusivos em relação ao uso da ziprasidona no período gestacional, portanto ela não é recomendada durante a gravidez.<sup>11</sup> As pacientes devem ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo adequado. Categoria C da FDA.<sup>1,5</sup>

## **LACTAÇÃO**

O uso da ziprasidona não é recomendado durante a amamentação.<sup>1</sup>



## **CRIANÇAS**

Dados sobre a segurança e a eficácia da ziprasidona em crianças e adolescentes continuam limitados, apesar de achados de alguns estudos sugerirem que o fármaco reduz a agitação, a agressividade e a irritabilidade em crianças e adolescentes com TEA e que há possibilidade de minimização de tiques em pacientes com transtorno de Tourette. Há também resultados positivos no TB, sendo tratamento de segunda linha para episódios maníacos ou mistos em crianças e adolescentes.<sup>6</sup>

## IDOSOS

Há poucos dados na literatura sobre o uso da ziprasidona em idosos, entretanto não parece ser necessário ajuste de dose nesse grupo de pacientes. O uso de ziprasidona IM não foi sistematicamente avaliado em idosos.<sup>1</sup>



## LABORATÓRIO

Estudos indicam que 50 ng/mL é a concentração plasmática necessária para atingir 60% de ocupação de receptores D<sub>2</sub>.<sup>8</sup>



## PRECAUÇÕES

1. Doses muito baixas de ziprasidona podem ser mais propensas a desencadear disforia ou ativação maníaca/hipomaníaca em pacientes com TB.<sup>1</sup>
2. Não é necessário ajuste de dose oral em pacientes com IR. O uso de ziprasidona IM deve ser cauteloso, pois a apresentação IM contém excipiente ciclodextrina, que é eliminado por via renal.<sup>1,4</sup>
3. Geralmente não são necessários ajustes de dose em pacientes com dano hepático, mas a ziprasidona deve ser utilizada com cautela em pacientes com insuficiência hepática grave.<sup>1</sup>
4. É sugerida realização de ECG, principalmente em pacientes que utilizam outras substâncias que podem prolongar o intervalo QT.<sup>2,4,10</sup>
5. Atentar para alterações hidreletrolíticas (principalmente hipopotassemia e hipomagnesemia), bradicardia e doença cardíaca congênita, bem como ao uso concomitante com substâncias arritmogênicas, que podem potencializar arritmias e alterações do intervalo QT.<sup>1</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. Essentials of clinical psychopharmacology. 3rd ed. Arlington: APP; 2013.
2. Citrome L. Using oral ziprasidone effectively: the food effect and dose-response. *Adv Ther.* 2009;26(8):739-48. PMID [19669631]
3. Stip E, Zhornitsky S, Moteshaifi H, Létourneau G, Stikarovska I, Potvin S, et al. Ziprasidone for psychotic disorders: a meta-analysis and systematic review of the relationship between pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical profile. *Clin Ther.* 2011;33(12):1853-67. PMID [22133697]
4. Taylor D, Paton C, Kapur S, editors. The Maudsley: prescribing guidelines. 10th ed. Boca Raton: Informa Healthcare; 2009.
5. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord.* 2013;15(1):1-44. PMID [23237061]
6. Findling RL, Çavus I, Pappadopulos E, Vanderburg DG, Schwartz JH, Gundapaneni BK, et al. Efficacy, long-term safety, and tolerability of ziprasidone in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2013;23(8):545-57. PMID [24111980]
7. Leucht S, Cipriani A, Spineli L. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013;382(9896):951-62. PMID [23810019]
8. Goff DC, McEvoy JP, Citrome L, Mech AW, Bustillo JR, Gil R, et al. High-dose oral ziprasidone versus conventional dosing in schizophrenia patients with residual symptoms. The ZEBRAS study. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33(4):485-90. PMID [23775057]
9. Muscatello MRA, Pandolfo G, Micò U, Lamberti Castronuovo E, Abenavoli E, Scimeca G, et al. Augmentation of clozapine with ziprasidone in refractory schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34(1):129-33. PMID [24145221]
10. Castle D, Keks N, Newton R, Schweitzer I, Copolov D, Paoletti N, et al. Pharmacological approaches to the management of schizophrenia: 10 years on. *Australas Psychiatry.* 2013;21(4):329-34. PMID [23616381]
11. McCauley-Elsom K, Gurvich C, Elsom SJ, Kulkarni J. Antipsychotics in pregnancy.

J Psychiatr and Ment Health. 2010;17(2):97-104. PMID [20465753]



# ZOLPIDEM



**LIORAM**

10 mg



**PATZ SL**

5 mg



**STILNOX**

10 mg



**GENÉRICO**

10 mg  
(ZYDUS)

## **INSONOX (LAB. TEUTO)**

- ▶ Caixas com 10 ou 20 comprimidos de 10 mg.

## **LIORAM (LAB. MANTECORP)**

► Caixas com 10 ou 20 comprimidos de 10 mg.

## **NOCTIDEN (LAB. BIOLAB SANUS)**

► Caixas com 10, 20 ou 100 comprimidos de 10 mg.



## **PATZ SL (LAB. EMS SIGMA PHARMA)**

- ▶ Caixas com 20 ou 30 comprimidos sublinguais de 5 mg.

## **STILNOX (LAB. SANOFI-AVENTIS)**

► Caixas com 10 ou 20 comprimidos de 10 mg.

## **STILNOX CR (LAB. SANOFI-AVENTIS)**

- ▶ Caixas com 10 ou 20 comprimidos de liberação prolongada de 6,25 ou 12,5 mg.

## **STILRAM (LAB. LEGRAND)**

► Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 10 mg.

## **ZOLPIREST (LAB. WYETH)**

► Caixas com 10, 15, 20 ou 30 comprimidos de 10 mg.

## **ZYLINOX (LAB. ZYDUS NIKKHO)**

► Caixas com 20 comprimidos de 10 mg.

## **HEMITARTARATO DE ZOLPIDEM (LAB. GERMED, LEGRAND, ZYDUS NIKKHO)**

► Caixas com 20 comprimidos de 10 mg.

## **HEMITARTARATO DE ZOLPIDEM (LAB. NOVAQUÍMICA, TEUTO, EMS, SANDOZ)**

- ▶ Caixas com 10 ou 20 comprimidos de 10 mg.



## HEMITARTARATO DE ZOLPIDEM (LAB. WYETH)

► Caixas com 10, 15, 20 ou 30 comprimidos de 10 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O zolpidem é um indutor do sono e pertence ao grupo das imidazopiridinas. É rapidamente absorvido por VO, e em indivíduos sadios o pico plasmático é atingido entre 0,5 e 2,6 horas. O uso do zolpidem com alimentos produz diminuição e atraso em sua absorção. O zolpidem liga-se às proteínas plasmáticas em 92%.<sup>1</sup> É excretado principalmente na urina (aproximadamente 60%) e nas fezes. A meia-vida é de cerca de 2,4 horas. É eliminado quase inteiramente por transformação em metabólitos inativos no fígado. É biotransformado principalmente pela enzima CYP3A4 e, em menor grau, pela CYP1A2. Em pacientes idosos, observa-se diminuição na depuração hepática, com aumento no pico de concentração. A biodisponibilidade encontra-se aumentada em pacientes com insuficiência hepática; a depuração é reduzida, e a meia-vida, prolongada. Assim, em indivíduos com cirrose e idosos, é necessário ajuste de dose.

A formulação sublingual do zolpidem possibilita início de ação mais rápido e menor latência para início do sono que o observado na administração por VO.<sup>2</sup>

A eficácia do zolpidem está bem estabelecida na indução e na manutenção do sono em adultos, sendo utilizado no tratamento da insônia aguda e crônica.<sup>3</sup> No manejo da insônia aguda, a duração do tratamento deve ser a menor possível. No tratamento da insônia crônica, tem sido demonstrado que o uso durante apenas 5 dias da semana tem efeito semelhante ao da administração diária contínua.<sup>4</sup>

A dose habitual para homens adultos é de 1 cp de 10 mg ao deitar, devendo ser adaptada individualmente. Em mulheres, iniciar com a dose de 5 mg (à noite, imediatamente antes de deitar para dormir), mesma dosagem recomendada para idosos. A dose recomendada do zolpidem de liberação prolongada para homens adultos é de 12,5 mg/dia, devendo ser considerada a possibilidade de resposta com dose menor. Em idosos e populações de risco, deve-se utilizar a metade da dose.<sup>3,5</sup> Para mulheres, a dose inicial recomendada é de 6,25 mg.<sup>5</sup>

O zolpidem deve ser administrado imediatamente antes de dormir.<sup>1</sup> Recomenda-se que

o paciente tenha 7 a 8 horas de sono após o uso do medicamento, tanto por seu efeito direto como indutor de sono como pelo aumento de chance de apresentar sintomas residuais diurnos e consequentemente comprometimento em tarefas que exijam atenção.<sup>5</sup> Quanto à descontinuação do medicamento, há uma recomendação geral de descontinuação gradativa, mas ressalta-se que, em um estudo de seguimento por 12 meses, em comparação ao grupo placebo, não foi observada diferença clinicamente significativa entre os grupos em relação ao sintomas de retirada.<sup>6</sup>



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O zolpidem é um fármaco hipnótico que interage com o receptor GABA A. Apresenta alta afinidade (atividade agonista específica) pela subunidade  $\alpha$ -1 dos receptores GABA A. Essa seletividade pode explicar sua eficácia como hipnótico na ausência de efeitos miorrelaxantes e anticonvulsivantes, como pode ser observado em medicamentos BZDs. O zolpidem propicia aumento da qualidade e da quantidade de sono.<sup>7</sup> São observadas diminuição do tempo para o início do sono, redução no número de despertares noturnos e maior duração dos estágios N2 e N3 do sono NREM. Na dose recomendada, não são descritos efeitos sobre a duração total do sono REM.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* disgeusia, tontura, diarreia, amnésia anterógrada, ataxia, fadiga, hipotensão, cefaleia, sonolência diurna.

*Menos comuns:* abstinência, agitação noturna, agressividade, alucinações hipnagógicas, anafilaxia, angioedema, ansiedade, boca seca, confusão, constipação, déficit de atenção e de memória, dor abdominal, dor nas costas, excitação, náusea, palpitação, pesadelos, prurido, *rash* cutâneo, sonambulismo, vertigem, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- insônia.<sup>3,5</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTA**

- ▶ Hipersensibilidade ao zolpidem ou a outro ingrediente da fórmula.

## RELATIVAS

- ▶ *Miastenia gravis*;
- ▶ insuficiência hepática grave;
- ▶ depressão e/ou ideação suicida graves;
- ▶ insuficiência respiratória grave.



## INTOXICAÇÃO

Dados demonstram que doses altas de zolpidem, isolado ou associado a outros depressores de SNC, podem provocar comprometimento da consciência desde sonolência a coma.<sup>5</sup>

Um estudo relatou 344 casos de intoxicação pelo zolpidem, dos quais apenas 105 poderiam ser atribuídos exclusivamente ao medicamento. Metade dos pacientes havia ingerido outras substâncias, inclusive álcool. As doses ingeridas variaram de 10 a 1.400 mg. Sinais de intoxicação foram observados em 2/3 dos pacientes. Os sintomas mais comuns foram tonturas (n = 89), coma (n = 4) e parada respiratória (n = 1). Também houve óbitos, mas nenhum deles pôde ser atribuído exclusivamente ao zolpidem.<sup>8</sup>

Em casos de superdose, a conduta inclui transferência para centro especializado, observação dos parâmetros cardiorrespiratórios e medidas de suporte. Devido à rápida absorção, a lavagem gástrica ou a indução de vômitos geralmente são ineficazes. Pode-se utilizar, ainda, carvão ativado.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## GRAVIDEZ

Ainda existem poucos estudos avaliando o uso de zolpidem em humanos durante a gravidez; são necessários estudos adequados e bem controlados que avaliem o medicamento na gestação. Um estudo que avaliou 45 gestantes expostas ao zolpidem na dose média de  $8,8 \pm 3,9$  mg/dia por um período de  $13,8 \pm 12,9$  semanas identificou que ele atravessa a barreira placentária. Apesar de a diferença em relação ao grupo-controle não ser estatisticamente significativa, o grupo exposto ao zolpidem apresentou maior índice de parto pré-termo e baixo peso ao nascer.<sup>9</sup> São necessários mais estudos. Categoria C da FDA.<sup>5</sup>

## **LACTAÇÃO**

O zolpidem é excretado no leite humano. Embora a concentração no leite materno seja baixa, ele não deve ser utilizado por mulheres durante o período de amamentação.<sup>10</sup>

## **CRIANÇAS**

Não é recomendado o uso em crianças. Não está estabelecida a efetividade nem a segurança do uso de zolpidem em indivíduos com idade inferior a 18 anos.

Foram relatados casos de intoxicação acidental em crianças com ingestão de até 150 mg, sem consequências adicionais.



## IDOSOS

Em idosos, independentemente do gênero, é recomendado o uso de metade da dose habitual.<sup>5</sup>



## LABORATÓRIO

Não há informações sobre as possíveis interferências em exames laboratoriais. Sua dosagem não é usada rotineiramente.



## PRECAUÇÕES

1. É prudente a redução da dose em pacientes com insuficiência hepática<sup>1</sup> e em idosos.
2. Medicamentos indutores do sono podem interferir no desempenho em atividades que necessitem de atenção na manhã seguinte ao uso. No ano de 2013, a FDA<sup>11</sup> emitiu um alerta recomendando ser considerado o uso de menor dose do zolpidem, pois em alguns pacientes os níveis sanguíneos do medicamento poderiam estar altos o suficiente para comprometer as atividades que necessitassem de atenção, entre elas dirigir veículos na manhã seguinte ao uso, sobretudo após o uso da apresentação de liberação prolongada. Procurar usar sempre a menor dose efetiva.<sup>11</sup>
3. A possibilidade de amnésia anterógrada dose-dependente não pode ser excluída, em particular quando o sono é interrompido (despertar precoce devido a um fator externo) ou quando o ato de deitar-se é retardado após a ingestão do medicamento, reafirmando a recomendação de 7 a 8 horas de cama/sono após o uso do zolpidem.
4. Apesar de raros, existem relatos de caso que relacionam o uso de zolpidem à ocorrência de comportamentos e atividades atípicos durante o sono, como dirigir, alimentar-se e telefonar ou apresentar alucinações.<sup>5,11</sup>

5. O consumo de bebidas alcoólicas é desaconselhado durante o tratamento.
6. A associação com BZDs é arriscada e desnecessária, aumentando a possibilidade de dependência farmacológica. Também não se recomenda o uso associado com outros depressores do SNC, devido ao efeito aditivo.<sup>5,11</sup>
7. Em pacientes com *miastenia gravis*, o emprego do fármaco só pode ser efetuado sob vigilância médica rigorosa, devido a possível aumento da fadiga muscular. Deve-se ter cuidado também com pacientes com insuficiência respiratória grave.
8. Pacientes que dirigem ou operam máquinas perigosas devem ser alertados sobre a sonolência produzida pelo medicamento. Uma metanálise com 14 estudos que avaliou a segurança e a existência de efeito residual comprometendo a capacidade de dirigir veículos de fármacos hipnóticos como zolpidem, zopiclona e zaleplon reafirmou a importância de características como meia-vida, dose e intervalo entre a administração do fármaco e o horário que será guiado o veículo como fatores que interferem no resultado e que, portanto, merecem ser avaliados. Tanto zolpidem como zopiclona, se administrados no meio da noite, provocaram maior prejuízo na manhã seguinte em relação ao zaleplon.<sup>12</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Salva P, Costa J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. Therapeutic implications. Clin Pharmacokinet. 1995;29(3):142-53. PMID [8521677]
2. Valente KD, Hasan R, Tavares SM, Gattaz WF. Lower doses of sublingual Zolpidem are more effective than oral Zolpidem to anticipate sleep onset in healthy volunteers. Sleep Med. 2013;14(1):20-23. PMID [23218533].
3. Associação Brasileira de Sono, Bacelar A, Ribeiro-Pinto L. Insônia: do diagnóstico ao tratamento. In: III Consenso Brasileiro de Insônia. São Paulo: Omnifarma; 2013.
4. Hajak G, Cluydts R, Declerck A, Estivill A, Middleton A, Sonka K, et al. Continuous versus non-nightly use of zolpidem in chronic insomnia: results of a large-scale, double-blind, randomized, outpatient study. Int Clin Psychopharmacol. 2002;17(1):9-17. PMID [11800507]
5. DailyMed [Internet]. Zolpidem [capturado em 07 maio 2014] Disponível em: <http://dailymed.nlm.nih.gov>
6. Roehrs TA, Randall S, Harris E, Maan R, Roth T. Twelve months of nightly zolpidem does not lead to rebound insomnia or withdrawal symptoms: a prospective placebo-controlled study. J Psychopharmacol. 2012;26(8):1088-95. PMID [22004689]

7. Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, Klonizakis M, Siriwardena AN. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *BMJ* 2012;345:e8343. PMID [23248080]
8. Garnier R, Guerault E, Muzard D, Azoyan P, Choumet-Riffaud AE, Efthymiou ML. Acute zolpidem poisoning—analysis of 344 cases. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1994;32(4):391-404. PMID [8057398]
9. Juric S, Newport DJ, Ritchie JC, Galanti M, Stowe ZN. Zolpidem (Ambien) in pregnancy: placental passage and outcome. *Womens Ment Health.* 2009;12(60):441-6. PMID [19657707]
10. Pons G, Francoual C, Guillet P, Moran C, Hermann P, Bianchetti G, et al. Zolpidem excretion in breast milk. *Eur J Clin Pharmacol.* 1989;37(3):245-8. PMID [2612539]
11. Food and Drug Administration [Internet]. Risk of next-morning impairment after use of insomnia drugs; FDA requires lower recommended doses for certain drugs containing zolpidem (Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist). 2013 [capturado em 23 fev 2015]. Disponível em: <http://www.fda.gov>
12. Roth T, Eklov SD, Drake CL, Verster JC. Meta-analysis of on-the-road experimental studies of hypnotics: effects of time after intake, dose, and half-life. *Traffic Inj Prev.* 2014;15(5):439-45. PMID [24678565]



# ZONISAMIDA

## **ZONISAMIDA**

► Cápsulas com 25, 50 ou 100 mg.

## **ZONEGRAN (LAB. EISAI)**

► Cápsulas com 25 ou 100 mg.

Obs.: Não disponível no Brasil.



A zonisamida é um derivado benzisoxazólico classificado quimicamente como uma sulfonamida. É bem absorvida por VO (pico de concentração plasmática de 2 a 6 horas), apresentando biodisponibilidade de aproximadamente 95%. A absorção não é alterada pela ingestão de alimentos e não apresenta metabolismo de primeira passagem significativo. O volume de distribuição é de 1,45 L/kg após a dose de 400 mg, e a ligação às proteínas plasmáticas é em torno de 40%. A metabolização é prioritariamente hepática, e a excreção ocorre por via renal. Cerca de 30% do fármaco é eliminado inalterado pela urina. A meia-vida de eliminação é longa (63 horas), permitindo dose única diária.<sup>1</sup>

A zonisamida é aprovada para o tratamento em monoterapia ou como adjuvante de crises parciais, com ou sem generalização, em adultos com epilepsia.<sup>2,3</sup> Apesar de alguns ensaios clínicos abertos demonstrarem a eficácia da zonisamida como adjuvante no tratamento do TB,<sup>4-6</sup> um ECR, duplo-cego, controlado por placebo, não comprovou tais achados. A zonisamida também tem demonstrado eficácia no tratamento de outras condições, como ganho de peso induzido por psicotrópicos,<sup>7</sup> transtorno de compulsão alimentar, dependência e abstinência de álcool<sup>8</sup> e discinesia tardia.<sup>9</sup>

Para minimizar a incidência de efeitos colaterais, a zonisamida deve ser iniciada de forma lenta, geralmente na dose de 50 mg/dia (dividida em 2 tomadas), com aumento para 100 mg/dia na segunda semana. A partir de então, a dose pode ser aumentada para 100 mg/dia em intervalos de 1 a 2 semanas conforme a necessidade e a resposta clínica. A dose habitual é de 400 mg/dia, e, na fase de manutenção, pode ser utilizada em dose única diária.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A zonisamida apresenta vários mecanismos de ação antiepiléptica, entre eles a modulação de canais iônicos e efeitos em sistemas de neurotransmissores para melhorar a inibição neuronal e atenuar a transmissão excitatória. A ligação preferencial aos canais de sódio inativos produz bloqueio voltagem-dependente e diminuição da taxa de repolarização, inibindo de forma efetiva o disparo repetitivo de alta frequência (limitando a atividade epileptiforme), sem alteração da função fisiológica. A zonisamida também aumenta a inibição neuronal via modulação dos sistemas dopaminérgicos, gabaérgicos, serotoninérgicos e glutamatérgicos. Esses mecanismos de ação parecem ser complementares no efeito anticonvulsivante. Além dessas ações no SNC, a zonisamida é um inibidor fraco da anidrase carbônica, que parece não contribuir para o efeito primário do fármaco.<sup>1</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* sonolência, constipação, náusea, tontura, agitação, irritabilidade, confusão, depressão, ataxia, dificuldade de memória, diplopia, diminuição do apetite.

*Menos comuns:* alteração hematológica, ansiedade, cálculo renal, diminuição do suor, equimose, hipertermia, insônia, nistagmo, parestesias, *rash* cutâneo.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ monoterapia no tratamento da epilepsia parcial;<sup>3</sup>
- ▶ adjuvante no tratamento da epilepsia parcial, inclusive em casos refratários.<sup>4</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ adjuvante no tratamento da epilepsia refratária;<sup>1</sup>
- ▶ adjuvante no tratamento do TB;<sup>4-6</sup>
- ▶ adjuvante na perda de peso em pacientes obesos e com transtornos psiquiátricos em uso de psicotrópicos;<sup>7</sup>
- ▶ transtorno de compulsão alimentar;
- ▶ abstinência de álcool;<sup>8</sup>
- ▶ dependência de álcool;
- ▶ discinesia tardia;<sup>9</sup>
- ▶ redução de lesões autoinfligidas em dermatoses relacionadas a transtornos do controle de impulsos;
- ▶ DP;
- ▶ dor neuropática;
- ▶ profilaxia da enxaqueca;
- ▶ tremor essencial.



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade às sulfonamidas.



## INTOXICAÇÃO

Há relatos de caso de superdosagem tanto em adultos quanto em crianças. Em alguns casos, foi assintomática, principalmente quando se realizou êmese ou lavagem gástrica logo após a ingestão do medicamento. Em outros casos, esteve associada a sintomas

como sonolência, gastrite, nistagmo, bradicardia, hipotensão, função renal reduzida, depressão respiratória e coma. Não estão disponíveis antídotos específicos. Após a suspeita ou a confirmação de uma superdosagem recente, o esvaziamento do estômago por meio de lavagem gástrica ou a indução de vômito podem ser medidas, bem como as medidas gerais de suporte.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS



## **GRAVIDEZ**

Não existem estudos adequados sobre o uso da zonisamida em gestantes, portanto ela não é recomendada durante a gestação. Em estudos conduzidos em animais, demonstrou potencial teratogênico, com anomalias em diversos sistemas, particularmente no cardiovascular. Os efeitos teratogênicos da zonisamida foram avaliados em um estudo com 26 crianças expostas a ela durante a gestação.<sup>10</sup> Malformações foram encontradas em 2 casos nos quais a zonisamida esteve associada a outros antiepilépticos e em nenhum dos 4 casos em que a estava sendo utilizada em monoterapia. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

O uso não é recomendado na lactação, pois não existem informações sobre a excreção no leite materno.

## **CRIANÇAS**

Não há estudos que avaliem a eficácia e a segurança da zonisamida em menores de 16 anos. A incidência de oligodria e hipertermia tem sido maior nessa faixa etária.

## **IDOSOS**

Não há estudos específicos que avaliem a eficácia e a segurança em idosos, mas não parece haver mudança significativa em relação à tolerabilidade em pacientes acima de 65 anos. Recomenda-se que a titulação da dose seja feita com mais cuidado, devido à potencial diminuição das funções renal, hepática e cardíaca inerente a essa faixa etária.



## **LABORATÓRIO**

A zonisamida está associada a aumento dos níveis séricos de alguns testes de função renal, como a creatinina sérica, sendo sugerido avaliação durante a farmacoterapia com esse agente. Alguns pacientes apresentaram aumento da fosfatase alcalina, mas sem relevância clínica.



## **PRECAUÇÕES**

1. Como esse medicamento pode causar sonolência e tontura, os pacientes devem ser orientados sobre o risco de dirigir automóveis e operar máquinas no período de estabilização da dose.
2. Os agentes anticonvulsivantes, incluindo a zonisamida, podem estar associados ao aumento de pensamentos e ideação suicidas. Alertar o paciente e os familiares sobre esse fato e sempre avaliar o RS, particularmente em relação àqueles com transtornos psiquiátricos.
3. Devido a sua metabolização hepática e excreção renal, a zonisamida deve ser utilizada com precaução por indivíduos com insuficiência desses órgãos, pois não há relatos consideráveis sobre a segurança do fármaco nessas populações. Por ser um inibidor da anidrase carbônica, pode aumentar o potencial para formação de cálculos renais.
4. Há risco de reações potencialmente fatais às sulfonamidas, incluindo síndrome de

Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, necrose hepática fulminante, agranulocitose, anemia aplásica e outras discrasias sanguíneas. Pode ocorrer hipersensibilidade cruzada a outras sulfonamidas, como hidroclorotiazida, furosemida, acetazolamida, sulfonilureias e sulfassalazina.

## REFERÊNCIAS

1. Biton V. Clinical pharmacology and mechanism of action of zonisamide. *Clin Neuropharmacol*. 2007;30(4):230-40. PMID [21967409]
2. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54(3):551-63. PMID [23350722]
3. Carmichael K, Pulman J, Lakhan SE, Parikh P, Marson AG. Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;19;12:CD001416. PMID [24353187]
4. Farooq MU, Moore PW, Bhatt A, Aburashed R, Kassab MY. Therapeutic role of zonisamide in neuropsychiatric disorders. *Mini Rev Med Chem*. 2008;8(10):968-75. PMID [18782051]
5. Ghaemi SN, Zablotsky B, Filkowski MM, Dunn RT, Pardo TB, Isenstein E, et al. An open prospective study of zonisamide in acute bipolar depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(4):385-8. PMID [16855456]
6. Ghaemi SN, Shirzadi AA, Klugman J, Berv DA, Pardo TB, Filkowski MM. Is adjunctive open-label zonisamide effective for bipolar disorder? *J Affect Disord*. 2008;105(1-3):311-14. PMID [17586053]
7. McElroy SL, Winstanley E, Mori N, Martens B, McCoy J, Moeller D, et al. A randomized, placebo-controlled study of zonisamide to prevent olanzapine-associated weight gain. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(2):165-72. PMID [22367654]
8. Arias AJ, Feinn R, Oncken C, Covault J, Kranzler HR. Placebo-controlled trial of zonisamide for the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(3):318-22. PMID [20473070]
9. Iwata Y, Irie S, Uchida H, Suzuki T, Watanabe K, Iwashita S, et al. Effects of zonisamide on tardive dyskinesia: a preliminary open-label Trial. *J Neurol Sci*. 2012;15(315):137-40. PMID [22285275]
10. Kondo T, Kaneko S, Amano Y, Egawa I. Preliminary report on teratogenic effects of zonisamide in the offspring of treated women with epilepsy. *Epilepsia*.

1996;37(12):1242-4. PMID [8956859]



# ZOPICLONA

**IMOVANE (LAB. SANOFI-AVENTIS)**

► Caixas com 20 comprimidos de 7,5 mg.

## ZOPICLONA (LAB. ACTAVIS FARMACÊUTICA, ARROW)

► Caixas com 20 comprimidos de 7,5 mg.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A zopiclona, um derivado da ciclopirrolona, é um agente hipnótico de curta duração. Sua absorção é rápida após administração por VO. Apresenta meia-vida de eliminação de 5 a 6 horas, um pouco maior que a do zolpidem (cuja meia-vida é de aproximadamente 2,5 horas), podendo causar mais sintomas residuais no dia seguinte ao uso se comparada a este último.<sup>1</sup> O pico de ação é atingido 15 minutos após a ingestão.<sup>2</sup>

A zopiclona é uma mistura racêmica que apresenta metabolização hepática. Os 2 enantiômeros são metabolizados em diferentes taxas; assim, apresentam curva bifásica de eliminação. A zopiclona é biotransformada via oxidação, metilação e descarboxilação.<sup>3</sup> É metabolizada pelo CYP3A4, e, portanto, pode ocorrer alteração na farmacocinética quando administrada com agentes que interfiram no CYP3A4.<sup>2,3</sup> Vários estudos confirmaram a eficácia da zopiclona no tratamento da insônia,<sup>4</sup> e a dose média é de 7,5 mg. Recomenda-se iniciar com doses de 3,75 mg à noite em pacientes com insônias leves, idosos e pacientes com insuficiência hepática.<sup>3</sup> Alguns estudos indicaram a presença de insônia de rebote após a suspensão<sup>5</sup> e sonolência como efeito colateral.<sup>6</sup> Também foi descrito que doses diárias de 10 mg ou superiores comprometem significativamente o desempenho psicomotor no dia seguinte até 10 horas após a ingestão.<sup>6</sup> A zopiclona deve ser prescrita por curtos períodos (de 7 a 10 dias) e por, no máximo, 30 dias. Sinais e sintomas de abstinência podem ocorrer, como convulsões, tremores, vômitos, sudorese, espasmos musculares, disforia e insônia, principalmente após uso prolongado ou uso de altas doses. Nessas situações, recomenda-se redução gradual da dose.<sup>7</sup>





## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A zopiclona age no complexo de receptor BZD GABA A. Como tem eficácia semelhante nos subtipos de receptores  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$  e  $\alpha 5$ , são as diferenças na ligação que determinam seus efeitos *in vivo*. A partir da avaliação do efeito funcional da zopiclona em doses clínicas, com base no cálculo de ocupação do receptor, na concentração plasmática e nos dados farmacodinâmicos, foi sugerido que ela exerce seu maior efeito via receptores  $\alpha 1$  e  $\alpha 5$ .<sup>8</sup>

É um hipnótico que produz redução da latência para o sono, aumento do tempo total de sono e redução dos despertares noturnos.<sup>7,8</sup> Parece causar atraso no início do sono REM, mas não parece afetar sua duração total.



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* gosto amargo, dificuldade para acordar pela manhã, sedação.<sup>6</sup>

*Menos comuns:* anafilaxia, angioedema, amnésia anterógrada, cefaleia, coma, comportamentos atípicos durante o sono (falar, dirigir, comer), dor epigástrica, insônia de rebote, náusea, pesadelos, reação paradoxal, sonambulismo, tontura.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

► insônia.<sup>1,4,7</sup>

Evidências incompletas de eficácia:

- insônia no pré-operatório.<sup>9</sup>



## CONTRAINDICAÇÕES

## **ABSOLUTAS**

- ▶ Hipersensibilidade à zopiclona ou a outro componente da fórmula;
- ▶ insuficiência respiratória grave (p. ex., DPOC ou apneia do sono);
- ▶ insuficiência hepática grave;
- ▶ *miastenia gravis*.

## RELATIVAS

- ▶ Glaucoma;
- ▶ adição;
- ▶ depressão e/ou ideação suicida graves;
- ▶ crianças com idade inferior a 15 anos.



## INTOXICAÇÃO

A intoxicação aguda é rara e costuma estar associada à ingestão de outras substâncias, como álcool, ADTs e barbitúricos. Os sintomas incluem sonolência, ataxia, diminuição dos reflexos, letargia e confusão, podendo evoluir para coma.

## MANEJO

Realizar monitoramento e medidas de suporte gerais (hidratação parenteral e permeabilidade das vias aéreas). Se a ingestão for recente, efetuar esvaziamento gástrico.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ**

Poucos relatos de caso asseguram seu uso no período. É, portanto, mais recomendável usar medicamentos cuja segurança está mais bem estabelecida e evitá-la em especial no primeiro trimestre (ver o Capítulo “Psicofármacos na gestação e na lactação”). Alguns recém-nascidos mostraram letargia e alterações no ECG quando as mães utilizaram altas doses de BZDs por ocasião do parto e ao fim da gravidez. É presumido que o mesmo possa ocorrer com o uso da zopiclona. Categoria C da FDA.

## **LACTAÇÃO**

É excretada no leite, podendo produzir sonolência, apatia e letargia nos bebês. A concentração no leite materno parece ser aproximadamente 50% da concentração sérica. Se houver necessidade do uso prolongado da zopiclona em doses altas, descontinuar a amamentação.<sup>7</sup>

## **CRIANÇAS**

As crianças, em geral, assim como os idosos, são mais sensíveis aos efeitos colaterais da zopiclona, devido à metabolização mais lenta (2 a 5 vezes). Também é comum a ocorrência de excitação paradoxal, especialmente em crianças hipercinéticas.



## IDOSOS

A metabolização da zopiclona é aproximadamente 2 vezes mais lenta em idosos. Como tem meia-vida curta, pode ser um dos medicamentos de escolha nessa população. É bem tolerada em pacientes geriátricos, nos quais revelou eficácia para a insônia e poucos efeitos colaterais.<sup>10</sup>



## LABORATÓRIO

Não é utilizada a dosagem de níveis séricos desse fármaco na prática clínica.



## PRECAUÇÕES

1. Estudos mostram que efeitos residuais, como o comprometimento da *performance*, podem persistir por pelo menos 10 horas após a ingestão do medicamento.<sup>6</sup> Recomenda-se que o paciente evite dirigir na manhã seguinte à ingestão da zopiclona; caso contrário, fazê-lo com cuidado redobrado.
2. Apesar de raros, existem relatos de caso que relacionam o uso de zopiclona à ocorrência de comportamentos e atividades atípicos durante o sono (sonambulismo), como dirigir, alimentar-se e telefonar.<sup>7</sup>
3. Evitar o uso associado de álcool, pois ele potencializa os efeitos sedativos. Também não se recomenda o uso associado a outros depressores do SNC.
4. Alcoolistas, usuários de drogas e pessoas com transtornos graves da personalidade costumam abusar de BZDs ou outros sedativos. Evitar prescrevê-los a tais pacientes.
5. O uso deve ser, sempre que possível, breve e intermitente, suspendendo-se o medicamento assim que houver alívio dos sintomas.
6. Quadros de insuficiência respiratória podem agravar-se com o uso da zopiclona.

7. Pode ocorrer piora dos sintomas depressivos ou ideação suicida. Deve-se ter cautela ao prescrever zopiclona nessa situação.<sup>7</sup>
8. A retirada deve ser gradual, principalmente após uso prolongado ou de altas doses. Em pacientes com história de convulsões, esse cuidado deve ser redobrado.<sup>7</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Pinto Jr LR, Alves RC, Caixeta E, Fontenelle JA, Bacellar A, Poyares D, et al. New guidelines for diagnosis and treatment of insomnia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(4):666-75. PMID [20730332]
2. Fernandez C, Martin C, Gimenez F, Farinotti R. Clinical pharmacokinetics of zopiclone. *Clin Pharmacokinet*. 1995;29(6):431-41. PMID [8787948]
3. Drover DR. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short –acting hypnotics. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(4):227-38. PMID [15005637]
4. Dundar Y, Dodd S, Strobl J, Boland A, Dickson R, Walley T, et al. Comparative efficacy of newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2004;19(5):305-22. PMID [15252823]
5. Lader M. Rebound insomnia and newer hypnotics. *Psychopharmacology*. 1992;108(3):248-55. PMID [1523276]
6. Zammit G. Comparative tolerability of newer agents for insomnia. *Drug Safety*. 2009;32(9):735-48. PMID [19670914]
7. Imovane® (Zopiclona) [Internet]. Sanofi [capturado em 16 jan 2014]. Disponível em: <http://products.sanofi.ca/en/imovane.pdf>
8. Nutt DJ, Stahl SM. Searching for perfect sleep: the continuing evolution of GABAA receptor modulators as hypnotics. *J Psychopharmacol*. 2010; 24(11):1601-12. PMID [19942638]
9. Whitehead C, Sanders L, Appadurai I, Power I, Rosen M, Robinson J. Zopiclone as a preoperative night hypnotic: a double-blind comparison with temazepam and placebo. *Br J Anaesth*. 1994;72(4):443-6. PMID [8155448]
10. Elie R, Frenay M, Le Morvan P, Bourgovin J. Efficacy and safety of zopiclone and triazolam in the treatment of geriatric insomniacs. *Int Clin Psychopharmacol*. 1990; (5):39-46. PMID [2201729]



# ZUCLOPENTIXOL



**CLOPIXOL**  
10 mg



**CLOPIXOL  
ACUPHASE**  
50 mg/1 mL



**CLOPIXOL DEPOT**  
200 mg/1 mL

## **CLOPIXOL ACUPHASE (LAB. LUNDBECK BRASIL LTDA.)**

- ▶ Ampolas de 1 mL a 50 mg/mL de solução injetável de acetato de zuclopentixol.

## **CLOPIXOL COMPRIMIDOS (LAB. LUNDBECK BRASIL LTDA.)**

- ▶ Caixas com 20 comprimidos de 10 ou 25 mg de dicloridrato de zuclopentixol.

## CLOPIXOL DEPOT (LAB. LUNDBECK BRASIL LTDA.)

► Ampolas de 1 mL a 200 mg/mL de solução injetável de decanoato de zuclopentixol.



### FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O zuclopentixol é um AP pertencente à classe dos tioxantenos. É comercializado nas formas orais (dicloridrato) e injetáveis de liberação semiprolongada (acetato de zuclopentixol) e prolongada (decanoato de zuclopentixol). Após ser administrado por VO, atinge concentração plasmática em 4 horas, estando 98 a 99% ligado a proteínas. Apresenta biodisponibilidade de 44% e meia-vida de 20 horas, permitindo a utilização em dose única diária. É metabolizado no fígado pela **CYP2D6** e não apresenta metabólitos ativos; é eliminado pela urina e principalmente pelas fezes.

O zuclopentixol foi comprovadamente efetivo em **reduzir sintomas psicóticos agudos** na esquizofrenia e em outros transtornos,<sup>1</sup> com eficácia similar à dos demais APTs. Em um estudo de revisão, o acetato de zuclopentixol não apresentou eficácia nem superior, nem inferior à do haloperidol IM no controle da agressividade durante episódio psicótico agudo e em perfil de efeitos colaterais.<sup>2</sup> Pode ser uma boa opção também para o tratamento de manutenção da esquizofrenia, principalmente a formulação injetável, que facilita a adesão terapêutica.<sup>1</sup> Entretanto, uma metanálise recente não observou vantagens significativas do uso da versão *depot* em relação à oral.<sup>3</sup> Além disso, o zuclopentixol **reduziu sintomas de agressividade e perturbações comportamentais** em adultos<sup>4,5</sup> e crianças com retardo mental, em doses orais de aproximadamente **5 a 20 mg/dia**.<sup>6</sup> Também mostrou benefício no tratamento da agressividade em idosos em baixas doses.<sup>7</sup>

As doses variam de 20 a 60 mg/dia, podendo chegar a 100 mg/dia, e geralmente são iniciadas com 10 a 20 mg, aumentando-se 10 a 20 mg a cada 2 ou 3 dias. Em idosos, são usadas doses menores, geralmente até 20 mg/dia.

O acetato de zuclopentixol atinge concentrações plasmáticas eficazes em **2 a 4 horas** após a administração **IM** e mantém níveis séricos **estáveis por 2 a 3 dias**. Esse perfil farmacocinético permite que ele seja administrado em apenas 1 dose (geralmente de 50 a 150 mg) **a cada 3 dias**. Tal apresentação é indicada para controle inicial das psicoses agudas, com rápida redução dos sintomas; o tratamento de manutenção deve seguir com

as versões oral ou *depot*. O decanoato de zuclopentixol é um tratamento para longo prazo, administrado a cada 2 a 4 semanas, na dose de 200 a 400 mg. A concentração plasmática é alcançada em 3 a 7 dias, e sua meia-vida é de 19 dias. Uma aplicação de 50 mg de acetato de zuclopentixol a cada 2 a 3 dias equivale à dose diária de 20 mg de zuclopentixol oral, e uma aplicação de 200 mg de decanoato de zuclopentixol (*depot*) a cada 2 semanas equivale à administração diária de 25 a 40 mg de zuclopentixol oral.



## FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O zuclopentixol é um **antagonista dopaminérgico  $D_1$  e  $D_2$** ; em menor grau, bloqueia os receptores  $D_4$ . Bloqueia, ainda, os receptores 5-HT<sub>2</sub> e  $\alpha 1$ -adrenérgicos, os  $H_1$  em menor intensidade e os colinérgicos e  $\alpha 2$ -adrenérgicos em intensidade ainda mais baixa.<sup>8</sup>



## REAÇÕES ADVERSAS

*Mais comuns:* ansiedade, ECEs, fraqueza, insônia, sonolência, tontura, xerostomia.

*Menos comuns:* agitação, amnésia, apatia, aumento ou diminuição de peso, alteração transitória de enzimas hepáticas, alucinações, amenorreia, amnésia, anorexia, ansiedade, astenia, cefaleia, constipação, confusão mental, convulsões, crises oculogíricas, depressão, dificuldade de marcha, diminuição da concentração, discinesia tardia, disfunções sexuais, distonias, dor, galactorreia, ganho de peso, ginecomastia, hiperprolactinemia, hipotensão ortostática, mal-estar, náuseas, pigmentação lenticular, palpitações, priapismo, pruridos, fotossensibilidade, seborreia, sialorreia, SNM, sonhos bizarros, sudorese, taquicardia, visão turva, vertigem, vômito.



## INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ▶ esquizofrenia;<sup>9,10</sup>
- ▶ psicoses agudas.

Evidências incompletas de eficácia:

- ▶ agressividade e transtorno do comportamento em crianças, adolescentes e adultos com retardo mental;
- ▶ agressividade em idosos;
- ▶ dificuldades de aprendizagem em crianças e adolescentes com retardo mental.



## CONTRAINDICAÇÕES

- ▶ Hipersensibilidade aos componentes do fármaco;
- ▶ estados comatosos;
- ▶ quadros de intoxicação aguda por álcool, barbitúricos ou opioides.



## INTOXICAÇÃO

A superdosagem pode acarretar síndrome parkinsoniana grave, sedação excessiva, convulsões, diminuição da PA, choque, hipo ou hipertermia e coma. O tratamento é sintomático e de suporte. A lavagem gástrica e o carvão ativado devem ser considerados. Não administrar adrenalina, devido à possibilidade de hipotensão. Se



ocorrerem convulsões, usar diazepam.



## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

O zuclopentixol não deve ser administrado durante a gravidez, pois não há estudos que garantam sua segurança. Os recém-nascidos de mães tratadas com zuclopentixol podem apresentar ECEs e de abstinência. O zuclopentixol está presente no leite materno; entretanto, a amamentação pode ocorrer, desde que sob supervisão médica.

## **CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

Um estudo aberto com pacientes entre 5 e 18 anos com retardo mental mostrou que o zuclopentixol foi eficaz e seguro.

## IDOSOS

Em idosos, ter cautela devido à sensibilidade aumentada ao fármaco e ao risco de quedas. As doses habituais nessa faixa etária variam de 2 a 6 mg/dia por VO. No tratamento de quadros de agressividade em idosos, a dose inicial foi de 2 a 6 mg, com dose média de 6,8 mg na quarta semana.



## PRECAUÇÕES

1. O zuclopentixol potencializa o efeito de depressores do SNC, como o álcool ou BZDs.
2. Durante o uso do medicamento, é recomendável não dirigir veículos automotores ou operar máquinas perigosas, em razão da diminuição da atenção e da velocidade dos reflexos.
3. O zuclopentixol pode causar aumento transitório de enzimas hepáticas.
4. Pode modificar a resposta da insulina à glicose, havendo necessidade de ajuste terapêutico em diabéticos.
5. Deve ser evitado em pessoas com glaucoma de ângulo estreito.
6. Suspender o medicamento em caso de hipertermia ou suspeita de SNM.
7. Seu uso deve ser evitado em pacientes que utilizam concomitantemente substâncias que aumentam o intervalo QT.
8. Usar sob monitoramento em pacientes com epilepsia (diminui o limiar convulsivo), hepatopatias e/ou cardiopatias.
9. As formas acetato e decanoato podem ser administradas em conjunto, inclusive na mesma seringa, se o veículo de ambas for oleoso. Os volumes que excederem 4 mL devem ser distribuídos em 2 locais de aplicação.

## REFERÊNCIAS

1. Altamura AC, Sassella F, Santini A, Montresor C, Fumagalli S, Mundo E. Intramuscular preparations of antipsychotics: uses and relevance in clinical practice. *Drugs*. 2003;63(5):493-512. PMID [12600227]

2. Jayakody K, Gibson RC, Kumar A, Gunadasa S. Zuclopenthixol acetate for acute schizophrenia and similar serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD000525. PMID [22513898]
3. Kirson NY, Weiden PJ, Yermakov S, Huang W, Samuelson T, Offord SJ, et al. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(6):568-75. PMID [23842008]
4. Haessler F, Glaser T, Beneke M, Pap AF, Bodenschatz R, Reis O. Zuclopenthixol in adults with intellectual disabilities and aggressive behaviours: discontinuation study. *Br J Psychiatry*. 2007;190:447-8. PMID [17470962]
5. Hässler F, Glaser T, Reis O. Effects of zuclopenthixol on aggressive disruptive behavior in adults with mental retardation--a 2-year follow-up on a withdrawal study. *Pharmacopsychiatry*. 2011;44(7):339-43. PMID [21993867]
6. Spivak B, Mozes T, Mester R, Kodelik M, Weizman A. Zuclopenthixol treatment of behavioral disturbances in mentally retarded children and adolescents: an open-label study. *J Child Adolescent Psychopharmacol*. 2001;11(3):279-84. PMID [11642477]
7. Harenko A, Alanen I, Elovaara S, Ginström S, Hagert U, Savijärvi M, et al. Zuclopenthixol and thioridazine in the treatment of aggressive, elderly patients: A double-blind, controlled, multicentre study. *Int J Geriatric Psychiatry*. 1992;7(5):369-75.
8. Ercan ES, Ardiç UA, Kandulu R, Yektas C. Zuclopenthixol acetate treatment in children with bipolar disorder and severe aggression. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(3):397-8. PMID [21532374]
9. Wistedt B, Koskinen T, Thelander S, Nerdrum T, Pedersen V, Mølbjerg C. Zuclopenthixol decanoate and haloperidol decanoate in chronic schizophrenia: a double-blind multicentre study. *Acta Psychiatr Scand*. 1991;84(1):14-21. PMID [1681680]
10. Chouinard G, Safadi G, Beauclair L. A double-blind controlled study of intramuscular zuclopenthixol acetate and liquid oral haloperidol in the treatment of schizophrenic patients with acute exacerbation. *J Clin Psychopharmacol*. 1994;14(6):377-84. PMID [7884017]

SEÇÃO

2

# **DIRETRIZES E ALGORITMOS**





# TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR E TRANSTORNO DEPRESSIVO PERSISTENTE (DISTIMIA)

- ▶ LÍVIA HARTMANN DE SOUZA
- ▶ LUCAS SPANEMBERG
- ▶ MARCO ANTONIO CALDIERARO
- ▶ EDGAR ARRUA VARES
- ▶ MARCELO PIO DE ALMEIDA FLECK

A característica essencial da depressão é um período de **ao menos 2 semanas de humor deprimido**, com **anormalidades das funções neurovegetativas** (alteração do apetite ou peso, alteração do sono), da **atividade psicomotora** (perda de energia, interesse, agitação ou lentificação) e da **cognição** (sentimentos de desvalia, desesperança ou culpa inapropriada), assim como **ansiedade e ideação suicida**. Os sintomas devem estar presentes na maior parte do dia, quase todos os dias. A prevalência de TDM no Brasil é de 16,8% ao longo da vida e de 7,1% no último ano.<sup>1</sup> Seu curso é crônico e recorrente. Está frequentemente associada a incapacitação funcional e comprometimento da saúde física. Os pacientes deprimidos apresentam limitação de suas atividades e comprometimento do bem-estar, além de utilizarem mais serviços de saúde.<sup>2</sup>

A literatura contemporânea sobre o tratamento farmacológico das depressões é ampla, diversificada e, por vezes, contraditória. Mesmo que nas últimas décadas milhares de estudos mais consistentes tenham sido desenvolvidos, ainda nos deparamos com frequentes questionamentos sobre suas limitações metodológicas, a heterogeneidade das





metodologias entre os estudos, as amostras de pacientes não representativas da população real, os vieses de publicação, os conflitos de interesse e, não menos importante, a discussão permanente sobre a validade dos construtos nosográficos dos transtornos psiquiátricos. Essa variedade de informações pode gerar confusão no momento em que as evidências são aplicadas na clínica e testadas no mundo real.

As dificuldades sobre o tema foram explicitadas pelo **STAR\*D**, o maior e mais dispendioso estudo realizado até então para o tratamento da depressão.<sup>3</sup> Nele, ao longo de 6 anos, e ao custo de US\$ 35 milhões, 2.876 pacientes foram tratados em 4 níveis que envolveram monoterapia, combinações e potencializações. Ao término, não houve diferenças entre os tratamentos, com taxas de remissão e resposta semelhantes dentro de cada nível. Pacientes com **episódios depressivos mais longos**, **comorbidades médicas e psiquiátricas** e **pior funcionamento** e **qualidade de vida** no início do tratamento foram menos propensos à remissão.<sup>4</sup> Ainda que o STAR\*D tenha frustrado alguns por não demonstrar superioridade de uma abordagem terapêutica sobre outra, ele pode ajudar a consolidar a necessidade da remissão como desfecho a ser alcançado. Pacientes que **obtiveram remissão** (a quase ausência de sintomas depressivos) foram **menos propensos a recaídas** do que aqueles que exibiram **apenas resposta** (redução de 50% dos sintomas).

Os resultados do STAR\*D reforçam a necessidade de mais estudos metodologicamente rígidos e aplicáveis no âmbito clínico. Enquanto isso, diretrizes clínicas são necessárias para guiar os médicos em uma infinidade de informações e abordagens terapêuticas.

Alguns algoritmos sobre tratamento da depressão foram desenvolvidos pelas associações psiquiátricas e grupos de pesquisadores. Os algoritmos apresentados a seguir, mais do que regras rígidas para a farmacoterapia da depressão, devem ser entendidos como diretrizes gerais ou modelos racionais de tomada de decisão. Foram fundamentados nas principais diretrizes contemporâneas, adaptando-as para a realidade clínica do ambiente de saúde pública de nosso país.

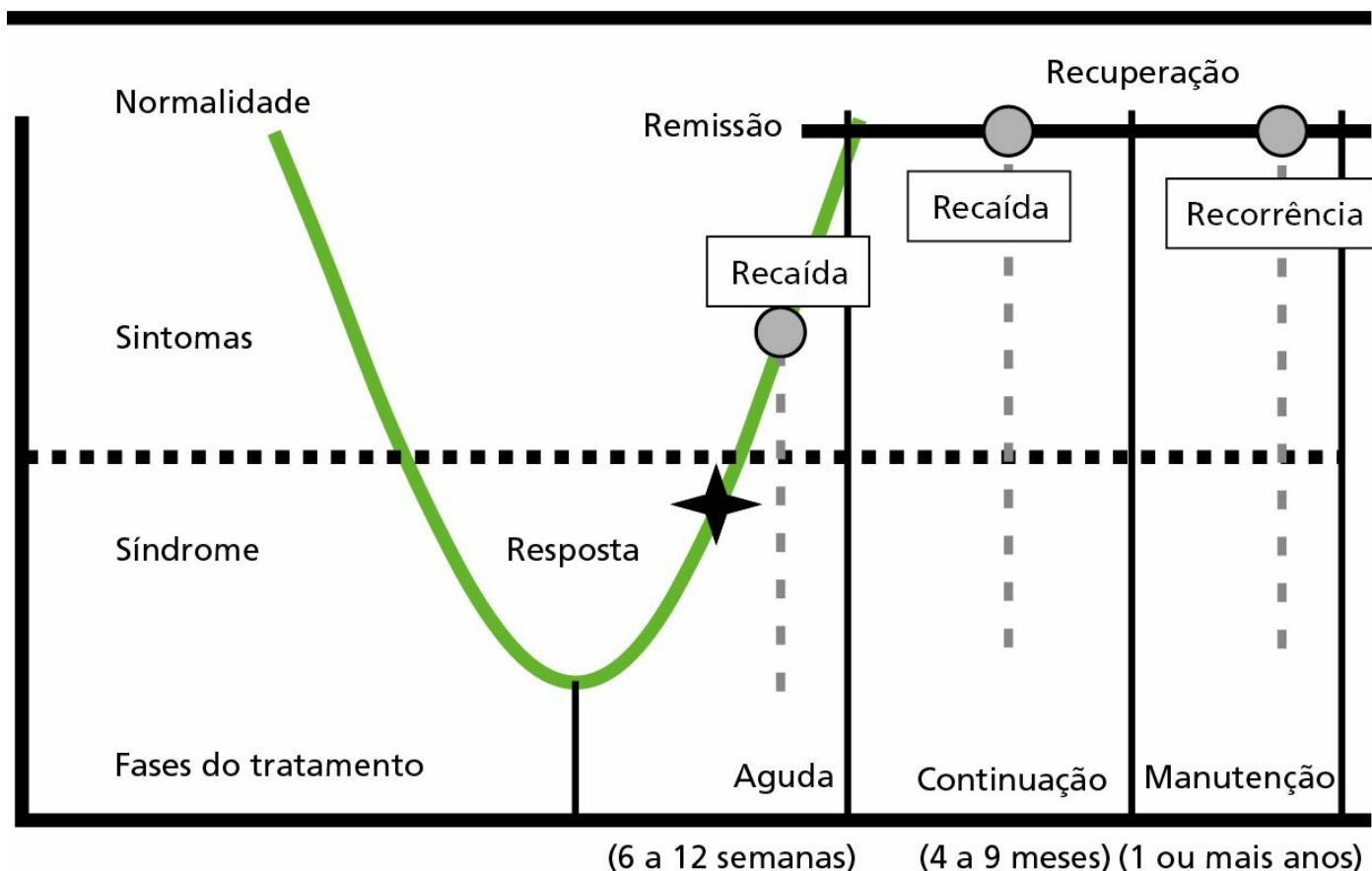
## **FARMACOTERAPIA DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR E DO TRANSTORNO DEPRESSIVO PERSISTENTE (DISTIMIA)**

O tratamento farmacológico dos episódios agudos e de manutenção do TDM e do transtorno depressivo persistente (distímia), em linhas gerais, obedece às seguintes etapas:

1. **prescrição inicial** de um antidepressivo de primeira escolha;

2. aumento da dose;
3. troca para um antidepressivo de outra classe;
4. potencialização do antidepressivo ou combinações de antidepressivos;
5. uso de IMAOs;
6. ECT.

Embora não existam evidências de que determinada sequência a ser seguida seja superior a outra, quando não é obtida remissão completa dos sintomas em certa etapa, há algum consenso para que ocorra a introdução de um novo passo de forma sistemática e metódica. Isso foi confirmado por um estudo que comparou o tratamento orientado por um algoritmo com a intervenção habitual.<sup>5</sup> O modelo predominante na literatura de planejamento da farmacoterapia da depressão separa 3 fases distintas: o tratamento farmacológico da fase aguda, a continuação do tratamento e a manutenção<sup>6</sup> (Fig. 1).



**FIGURA 1 ► FASES DO TRATAMENTO DO EPISÓDIO DEPRESSIVO.**

Fonte: Adaptada de Kupfer.<sup>19</sup>

## TRATAMENTO DA FASE AGUDA

Inclui os 2 a 3 primeiros meses de tratamento e tem como objetivo a diminuição dos sintomas depressivos (resposta) ou, idealmente, sua eliminação completa (remissão).

## CONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO

Corresponde aos 6 a 9 meses que seguem ao tratamento da fase aguda e tem como objetivo manter a melhora obtida, evitando recaídas dentro de um mesmo episódio depressivo. A continuação está indicada a todos os pacientes. Ao término dessa fase, se o paciente permanece com a melhora obtida na fase aguda, é considerado recuperado do atual episódio.

## FASE DE MANUTENÇÃO

Tem por objetivo evitar novos episódios (recorrência), e, em geral, sua duração é longa. A manutenção é recomendada a pacientes com maior probabilidade de recorrência.

A Figura 2 apresenta os itens importantes no atendimento do paciente em cada uma dessas fases.

## DIAGNÓSTICO DE DEPRESSÃO MAIOR

```
graph TD; A[DIAGNÓSTICO DE DEPRESSÃO MAIOR] --> B[Fase aguda (2 a 3 meses)]; B --> C[Fase de continuação]; C --> D[Fase de manutenção];
```

### Fase aguda (2 a 3 meses)

- Efetuar uma avaliação diagnóstica completa.
- Avaliar o risco de auto e heteroagressão e suicídio.
- Avaliar estressores ambientais e problemas de saúde.
- Estabelecer boa aliança terapêutica com o paciente e a família.
- Selecionar um ambiente de tratamento adequado.
- Individualizar um plano de tratamento.
- Reconhecer que um longo tempo de tratamento será necessário.
- Considerar a psicoterapia para tratamento em monoterapia nos casos leves e como adjuvante em casos moderados e graves.
- Estabelecer doses e duração de tratamento adequadas.
- Executar medidas de avaliação de resposta ao tratamento.
- Tratar até a remissão.

### Fase de continuação

- Manter tratamento por 6 a 9 meses nas doses necessárias para remissão.
- Programar consultas regulares.
- Monitorar adesão ao tratamento e sinais de recaída.

### Fase de manutenção

- Manter tratamento por > 1 ano na maioria dos casos, e, se a descontinuação for considerada, fazê-la gradualmente.
- Monitorar adesão ao tratamento e sinais de recorrência.

**FIGURA 2 ► MEDIDAS INDICADAS NAS FASES DE TRATAMENTO DA DEPRESSÃO**

## TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA FASE AGUDA:

## PRESCRIÇÃO INICIAL DE UM ANTIDEPRESSIVO DE PRIMEIRA ESCOLHA

Dezenas de antidepressivos de distintas classes são comercializados no Brasil. A maioria tem sua eficácia bem estabelecida, e, até o momento, não foi comprovada a eficácia superior de um fármaco sobre os demais. Alguns estudos, entretanto, apontam diferenças de eficácia entre os antidepressivos. Em 2009, foi publicada uma metanálise que comparou diversos antidepressivos entre si. O estudo mostrou que mirtazapina, escitalopram, venlafaxina e sertralina foram superiores a duloxetina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e reboxetina.<sup>7</sup> Além disso, demonstrou que a reboxetina foi inferior a todos os demais antidepressivos. Mais estudos são necessários para confirmar esse achado. Até o momento, porém, o que torna um medicamento diferente do outro são a farmacocinética, os mecanismos de ação e, sobretudo, o perfil de efeitos colaterais. Também não está bem estabelecido se alguns medicamentos têm início de ação mais rápido que outros.

## ESCOLHA DO MEDICAMENTO

A primeira decisão tomada pelo clínico é a escolha do medicamento entre as dezenas de antidepressivos existentes. A preferência por um agente é norteadada por uma série de informações sobre o paciente e a condição que ele apresenta, bem como pela própria experiência do médico. São considerados, sobretudo, a aceitação pelo paciente, a tolerância e o custo.

Embora não haja evidência empírica consistente para embasar essa decisão, a seguir serão descritos parâmetros úteis, advindos de diretrizes internacionais e da experiência clínica.

## RESPOSTA E TOLERÂNCIA AOS ANTIDEPRESSIVOS EM USO ANTERIOR

No caso de pacientes que já tenham recebido tratamento farmacológico para depressão, opta-se pelo medicamento que foi eficaz e bem tolerado em episódio anterior do paciente ou, até mesmo, de seus familiares. A princípio, excluem-se das opções os antidepressivos que não foram eficazes (caso tenham sido usados em dose e tempo adequados) ou não foram bem tolerados.

## GRAVIDADE DOS SINTOMAS

As diretrizes internacionais costumam categorizar as abordagens farmacológicas de acordo com a gravidade dos sintomas do paciente,<sup>2,8-10</sup> geralmente avaliada por escalas de gravidade, como a HAM-D.

O benefício dos antidepressivos para o tratamento de depressões subsindrômicas (quando não preenchem os critérios para TDM) é incerto.<sup>8</sup> Quanto **maiores a gravidade da depressão e a duração dos sintomas**, mais **claro é o benefício** desses medicamentos. Nos casos subsindrômicos, os antidepressivos não são a primeira escolha de tratamento,<sup>10</sup> devendo ser considerados como opção apenas no caso de as intervenções psicossociais falharem.

Não há evidências de que a farmacoterapia deva necessariamente ser utilizada para pacientes com depressões leves (HAM-D de 8 a 13).<sup>2,9</sup> Três metanálises recentes<sup>11-13</sup> sobre antidepressivos mostraram ganhos questionáveis de tais agentes e maior resposta ao placebo em quadros leves e moderados. **Quadros leves** podem ser tratados por alguma abordagem psicoterapêutica (preferencialmente TCC ou TIP)<sup>14</sup> ou **terapias de apoio**.<sup>9</sup> Caso não haja resposta a esse manejo inicial, se o quadro for crônico (durar mais de 2 anos), ou se houver história de episódio depressivo grave, inicia-se tratamento medicamentoso.

Nos quadros de **depressão moderada (HAM-D de 14 a 18)**, o uso de antidepressivos é a primeira linha de tratamento. Nessa população, inicia-se preferencialmente com **ISRS**, em função de sua boa tolerabilidade e comprovada eficácia. Psicoterapias também são indicadas em associação ao medicamento, preferencialmente TIP e TCC, por apresentarem mais evidência clínica de eficácia. Abordagens psicodinâmicas, ainda que careçam de estudos mais consistentes, são opções terapêuticas comumente utilizadas.<sup>9</sup>

A escolha entre o tratamento farmacológico e a psicoterapia depende do perfil de cada paciente, das preferências pessoais, da história passada e da presença de fatores ambientais significativos.<sup>15</sup> O **tratamento combinado** de psicoterapia e farmacoterapia apresenta **melhor eficácia** do que ambas as técnicas isoladas.

Antes de iniciar qualquer tratamento, especialmente em quadros graves, é necessário **avaliar a presença de RS ou outros riscos** que indiquem a necessidade de internação. Nas depressões graves, em casos selecionados (alto RS, presença de sintomas psicóticos, contraindicação ao uso de medicamentos, p. ex., gestação), a ECT pode ser o tratamento inicial. Ainda que alguns estudos mostrem maior eficácia dos ADTs em pacientes internados gravemente deprimidos,<sup>16</sup> hoje é considerado que ADTs, ISRSs e IRSNs apresentam eficácia semelhante em pacientes ambulatoriais com depressão



grave.<sup>2,16</sup> Deve-se sempre ter em mente que os ADTs são medicamentos potencialmente letais e que não devem ser prescritos a pacientes ambulatoriais com RS que não tenham familiares que possam se responsabilizar pela guarda do antidepressivo. Assim, deve-se evitar a prescrição de quantidades que possam ser letais e deixar esses medicamentos sob a guarda dos familiares. Por essas razões, muitas diretrizes descartaram os ADTs como primeira linha de tratamento para depressão.<sup>8,17,18</sup> Contudo, uma vez que sua eficácia é no mínimo equivalente à de outros antidepressivos, e seu custo é baixo, os ADTs devem ser sempre considerados como primeira escolha<sup>15,16</sup> quando o acesso ao medicamento e o custo são relevantes.

## DEPRESSÃO COM SINTOMAS PSICÓTICOS

Nesses casos, indica-se a combinação de antidepressivos e APs. No manejo desses quadros, a combinação das substâncias é superior a qualquer uma delas sozinha. A ECT também pode ser escolhida como terapia inicial.<sup>2,9,10,15</sup>

## SINTOMAS ASSOCIADOS AO QUADRO DEPRESSIVO

O perfil de efeitos colaterais dos diferentes fármacos pode ajudar no manejo de sintomas associados ao quadro depressivo – por exemplo, amitriptilina, trazodona e mirtazapina na presença de insônia ou ansiedade grave. Medicamentos mais ativadores, como bupropiona, podem ser preferidos em pacientes com quadros anérgicos. Medicamentos associados a ganho de peso (tricíclicos, mirtazapina, paroxetina) devem ser evitados em pacientes obesos. A agomelatina pode ser preferida em pacientes com alteração do ciclo sono-vigília.

## COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS

Há poucas evidências consistentes sobre a melhor conduta em quadros comórbidos, visto que a maioria dos ensaios clínicos exclui pacientes com comorbidades, o que, no dia a dia da prática clínica, é o mais comum. Sempre que possível, deve-se preferir fármacos eficazes na depressão e nos demais transtornos apresentados pelo paciente. Algumas situações específicas serão abordadas a seguir.

## TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Alguns estudos sugerem pior resposta ao tratamento farmacológico do TDM por parte de pacientes com transtornos de ansiedade comórbidos. Esses estudos usaram a classificação do DSM-IV, que incluía, entre os transtornos de ansiedade, o TOC e o

TEPT, classificados em categorias separadas a partir do DSM-5. Ainda assim, não há evidência que sustente alteração significativa da farmacoterapia do TDM nesses pacientes. Há alguma evidência sugerindo que se deva preferir fármacos IRSs, tanto IRSs quanto IRSNs. Devido ao risco de piora da ansiedade no momento da introdução de um antidepressivo, deve-se começar com doses baixas e fazer um aumento lento até a dose-alvo.<sup>20</sup>

## TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE

Pacientes com TDM apresentam o dobro da prevalência de TDAH em relação à população em geral. A bupropiona é o antidepressivo com melhor evidência de eficácia no TDAH. Assim, os tratamentos de primeira linha para pacientes com TDM+TDAH são monoterapia com bupropiona, combinação de antidepressivo com estimulante ou combinação de antidepressivo com TCC para o TDAH.<sup>21</sup>

## TRANSTORNOS RELACIONADOS A SUBSTÂNCIAS E TRANSTORNOS ADITIVOS

Não há recomendações específicas para essa comorbidade devido à carência de evidências. Um ensaio clínico com pacientes com comorbidade entre depressão e uso de álcool mostrou que o tratamento com mirtazapina ou amitriptilina reduziu tanto os sintomas depressivos quanto a fissura pelo álcool.<sup>22</sup> Entretanto, a ausência de um grupo-placebo limita a aplicabilidade desse resultado. É prudente utilizar medicamentos com menor risco de interação com a substância usada pelo paciente, a fim de reduzir os riscos em caso de recaída.

## GRAVIDEZ

Não está relatado risco elevado de morte intrauterina, malformações congênitas ou atraso no desenvolvimento global associado ao uso de ADTs ou IRSs na gravidez. Entre os IRSs, a sertralina e o citalopram são os medicamentos com mais evidência de segurança e devem ser preferidos.<sup>23</sup> Uma metanálise concluiu que o uso de novos antidepressivos, como IRSs, IRSNs, IRNs, NaSSA e ISRDs, não implicou risco de malformações maior do que o da população em geral, ou seja, 1 a 3%. Existem relatos de aumento do risco de malformações após o uso de paroxetina. Portanto, esse medicamento deve ser evitado na gravidez. O uso de IRSs no terceiro trimestre foi associado a HPPN em alguns estudos, mas não em outros. Essa complicação é rara, mas potencialmente fatal. O uso de antidepressivos nas últimas semanas da gestação pode ser responsável por sintomas de retirada no recém-nascido. Fármacos novos, cujos



riscos teratogênicos não são conhecidos, devem ser evitados na gravidez.

## AMAMENTAÇÃO

A preferência deve recair sobre fármacos não excretados no leite, ou de excreção mínima, de fácil metabolização pelo bebê e cuja excreção no leite seja conhecida. Os níveis séricos no lactente costumam ser indetectáveis quando as mães estão em uso de nortriptilina, sertralina e paroxetina; no caso da fluoxetina, tendem a ser mais elevados.

## PRESENÇA DE DOENÇAS OU PROBLEMAS FÍSICOS

Pacientes deprimidos e com doenças físicas tendem a apresentar pior resposta aos antidepressivos e maior taxa de recaída. O tratamento desses pacientes deve ser integral e colaborativo entre os diferentes profissionais responsáveis pelo atendimento. Deve-se focar tanto no transtorno psiquiátrico quanto nos problemas físicos que possam estar relacionados ou causando a depressão. Por exemplo, o manejo adequado da dor, o tratamento do hipotireoidismo e a correção de déficits de vitaminas podem melhorar o TDM que ocorre em comorbidade com essas condições.

Há poucos estudos que embasam um tratamento específico para a depressão que ocorre associada a determinada comorbidade física. Portanto, o TDM, nesses casos, deve ser tratado ativamente com antidepressivos e psicoterapia, seguindo-se os mesmos passos do seu tratamento habitual, sempre atentando para a possibilidade de interações medicamentosas e possíveis contraindicações a alguns fármacos em função da doença física.<sup>24</sup>

Algumas situações para as quais há evidências clínicas são discutidas a seguir.

► **DOENÇA CARDIOVASCULAR (DCV)** ISRSs, IRSNs e mirtazapina mostraram-se eficazes no tratamento da depressão em pacientes com DCV, sem provocar piora dos eventos cardíacos.<sup>24</sup> Os ADTs devem ser evitados em pacientes com cardiopatia isquêmica, arritmias e distúrbios de condução. Seu uso, porém, pode ser considerado, exigindo monitoramento constante dos efeitos adversos cardiovasculares. Os ISRSs são neutros em relação à PA. IRSNs e bupropiona estão associados a aumento dose-dependente da PA.<sup>25</sup>

► **DOENÇA CEREBOVASCULAR** A nortriptilina apresenta a melhor evidência de eficácia para o tratamento da depressão pós-AVC. O citalopram também se mostrou eficaz em ensaios clínicos e tem a vantagem de ser mais seguro. Para outros medicamentos, os estudos são inconclusivos ou inexistentes.<sup>24</sup>

► **INFECÇÃO POR HIV** ISRSs e ADTs são eficazes no tratamento da depressão em pacientes com HIV. **Citalopram e escitalopram** apresentam como vantagem **baixa interação** com os fármacos antirretrovirais. O metilfenidato mostrou-se eficaz em 2 ensaios clínicos, podendo ser considerado precocemente como estratégia de potencialização.<sup>24</sup>

► **EPILEPSIA** O primeiro passo no tratamento da depressão comórbida com epilepsia é o controle adequado das convulsões. Não há comprovação de eficácia superior de algum antidepressivo nesses pacientes. Fármacos com maior potencial pró-convulsivante, como **bupropiona**, **maprotilina** e **amoxapina**, devem **ser evitados**.<sup>24</sup>

► **SÍNDROME METABÓLICA** Alguns antidepressivos (**ADTs, mirtazapina e paroxetina**) apresentam forte associação com **ganho de peso** e devem ser evitados em pacientes com síndrome metabólica. O único antidepressivo associado a **perda de peso** é a **bupropiona**. Embora o uso de antidepressivos possa levar a alterações das taxas lipídicas, estas parecem estar associadas ao ganho de peso, não havendo evidência de um efeito independente sobre o metabolismo dos lipídeos.<sup>25</sup>

► **DISFUNÇÕES SEXUAIS** Podem ser agravadas pelos ISRSs e IRSNs. Nesses casos, deve-se optar por medicamentos com baixa incidência de paraefeitos sexuais, como **trazodona**, **mirtazapina** ou **bupropiona** e **agomelatina**.

► **DOR CRÔNICA** Sintomas dolorosos respondem a antidepressivos com **ação dual**, como **ADTs e IRSNs**. Assim, esses fármacos são uma boa opção para o tratamento da depressão em pacientes com dor crônica.

## IDADE

Idosos podem **levar mais tempo para apresentar remissão** dos sintomas (até 12 semanas).<sup>26</sup> Deve-se **evitar** prescrever medicamentos com **efeitos anticolinérgicos** a esses pacientes, pois podem desencadear ou agravar sintomas como **hipotensão, confusão mental ou delirium, constipação intestinal e prostatismo**. Preferir fármacos com menor potencial de interações medicamentosas, pois, em idosos, o uso simultâneo de vários medicamentos é comum e o metabolismo em geral e, consequentemente, a velocidade de eliminação estão diminuídos. Por esses motivos, os níveis séricos podem facilmente sofrer elevação. A **sertralina**, o **citalopram**, o **escitalopram**, a **mirtazapina**, a **venlafaxina** e, entre os ADTs, a **nortriptilina** são os medicamentos de escolha para uso nessa faixa etária.

Na infância e adolescência, os **ADTs não se mostraram eficazes** e, portanto, não são indicados. Há evidência de eficácia dos ISRSs, especialmente a **fluoxetina** e o

citalopram; ainda assim, o efeito é menor do que o verificado em adultos.

## USO CONCOMITANTE DE OUTROS MEDICAMENTOS

Eventualmente, o perfil farmacocinético complexo (p. ex., fluoxetina) pode interferir nos níveis séricos de fármacos que o paciente esteja utilizando. Além disso, os medicamentos que o paciente estiver utilizando podem interferir nos níveis séricos do antidepressivo, devendo ser escolhido um agente de perfil mais favorável para indivíduos polimedicados (p. ex., idosos e pessoas com câncer ou condições clínicas complexas).

## CUSTO

O custo é um ponto importante a ser considerado em qualquer tratamento. Os ADTs são a melhor opção nesse quesito, e, embora apresentem mais efeitos colaterais que os demais, na prática clínica, percebe-se que tais efeitos não impedem seu uso. O lançamento de genéricos e similares de ISRSs ou mesmo de IRSNs tem contribuído para a redução de seus custos, e podem também ser alternativas viáveis para o paciente.

## O PAPEL DOS BENZODIAZEPÍNICOS

As diretrizes reconhecem somente um valor limitado dos BZDs. Eles podem ser utilizados como tratamento adjuvante de tempo limitado em alguns casos de depressão. Por exemplo, nos casos de tratamento de depressão catatônica, o uso de BZDs por via IV ou barbitúricos concomitantemente com antidepressivos pode ser benéfico.<sup>15</sup> Eles também podem ser utilizados por períodos curtos (até 4 semanas) para sintomas de ansiedade e insônia. Como regra, não devem ser usados em monoterapia nas depressões, devido ao risco de tolerância e dependência. Pacientes atendidos em serviços de saúde mental frequentemente recebem tratamento de longo prazo com BZDs. Essa prática deve ser evitada, uma vez que não encontra recomendações nas diretrizes em função dos riscos associados. Lembrar, ainda, que doses elevadas de BZDs podem agravar sintomas como apatia, falta de energia, fadiga, sonolência.

## TRATAMENTO FARMACOLÓGICO INICIAL

Uma vez iniciado o tratamento, recomenda-se aguardar de 4 a 8 semanas pela resposta terapêutica. Não havendo resposta, parte-se para o próximo passo do algoritmo descrito a seguir. Em pacientes com transtorno depressivo persistente (distímia), a

resposta pode ocorrer mais tardiamente, em até 12 semanas. No entanto, a presença de algum nível de resposta terapêutica precoce, isto é, em menos de 15 dias de tratamento, é preditora de resposta estável e posterior remissão daquele episódio.<sup>23</sup>

Os ADTs são efetivos a partir de um nível sérico mínimo que exige doses orais médias entre 100 e 150 mg/dia. Geralmente, esses níveis são atingidos de forma gradual, em 7 a 10 dias, favorecendo a tolerância aos efeitos colaterais. Da mesma forma, recomenda-se iniciar os antidepressivos de outras classes com a metade da dose terapêutica inicial pelos primeiros dias, a fim de minimizar efeitos colaterais. Apesar dos efeitos adversos e riscos associados, os ADTs não estão contraindicados como primeira opção no tratamento inicial e devem ser considerados especialmente em situações nas quais o custo e a acessibilidade forem determinantes para a adesão terapêutica.

Os ISRSs são os medicamentos de primeira escolha<sup>2,9,15-17</sup> e têm a seu favor um perfil de boa tolerância e doses iniciais já terapêuticas, o que favorece a adesão ao tratamento, além de seu custo ter diminuído substancialmente. De maneira geral, são fármacos preferidos para pacientes sem tratamento prévio pela boa relação custo-benefício.

Outros medicamentos propostos como primeira escolha, por esses mesmos motivos, são a venlafaxina, a mirtazapina, a bupropiona, entre outros. A bupropiona e a mirtazapina apresentam como vantagem o fato de produzirem menos disfunções sexuais que os ISRSs, ADTs e IMAOs. A bupropiona tem um perfil bastante favorável no que diz respeito a interações. Uma alternativa interessante quando os ISRSs ou os ADTs não puderem ser utilizados é a tianeptina.

É importante destacar que o objetivo da fase aguda do tratamento da depressão é a remissão completa dos sintomas, o que comprovadamente está relacionado ao menor risco de recaída.<sup>26</sup>

## FASE DE CONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO

Havendo alguma resposta após 6 ou 8 semanas, continua-se o tratamento nas doses que se revelaram efetivas e bem toleradas.<sup>15</sup> Tratando-se do primeiro episódio depressivo, mantém-se a farmacoterapia pelo período de 6 a 12 meses,<sup>2,9</sup> com doses iguais às utilizadas durante a fase aguda. No caso de recorrência – se o paciente já teve mais de um episódio, e especialmente se foram graves –, manter o tratamento por 3 anos ou mais. Está bem estabelecido que a redução da dose é um fator de risco para recaídas. Após esse período, pode-se descontinuar o fármaco gradualmente até sua retirada total (p. ex., retirada de 25-50 mg/mês para os ADTs, 10 mg/mês para os ISRSs).

Recomenda-se que a retirada do medicamento ocorra em 4 a 6 meses.

## FASE DE MANUTENÇÃO

Se o episódio atual for de um transtorno do humor depressivo recorrente, considerar que o risco de recorrência é extremamente alto: 70 a 80% após o segundo episódio e 80 a 90% após o terceiro. Nesses casos, manter a farmacoterapia por períodos maiores, como 2 a 5 anos. A partir do terceiro episódio ou de episódios subsequentes, manter o tratamento por tempo indeterminado sem redução das doses utilizadas na fase aguda. Outros aspectos que influenciam a decisão a favor de um tratamento de manutenção são a gravidade do episódio depressivo e a presença de ideação suicida.

## ESTRATÉGIAS PARA AUMENTAR A RESPOSTA

Se, após o tratamento com o primeiro antidepressivo por um período de 4 a 8 semanas, não houver resposta, ou se ela for parcial, pode-se adotar uma das seguintes estratégias:

1. aumento da dose;
2. troca por um antidepressivo de outra classe;
3. potencialização do antidepressivo ou combinação de antidepressivos.

Antes de iniciar qualquer dessas estratégias, deve-se avaliar outros fatores que possam interferir na resposta ao tratamento. O diagnóstico deve ser reanalisado, pois a avaliação do sucesso do tratamento pode ser confundida em razão de estressores externos (p. ex., conflitos nas relações interpessoais) ou de comorbidades, como uso concomitante de substâncias, transtorno da personalidade, TAG e TOC comórbidos.<sup>26</sup> É necessário também examinar a adesão ao tratamento e a presença de doenças médicas associadas. Caso todas essas possibilidades sejam excluídas, pode-se propor ao paciente o aumento da dose.

## AUMENTO DA DOSE

O aumento da dose é a primeira estratégia para indivíduos que não melhoram em 4 a 8 semanas.<sup>2,16</sup> Muitos pacientes não respondem às doses iniciais de ISRSs ou de outros antidepressivos, podendo, entretanto, responder ao aumento da dose, eventualmente para os níveis máximos sugeridos, se o paciente tolerar os efeitos colaterais. Doses de ISRSs podem ser aumentadas de forma gradual para 40 a 60 mg/dia (citalopram, fluoxetina e paroxetina), 200 mg/dia (sertralina) ou 30 mg/dia (escitalopram). Não se conhecem os preditores para uma resposta favorável ao aumento da dose. Para os

ADTs, pode-se usar doses de até 300 mg/dia (imipramina e amitriptilina), 250 mg/dia (clomipramina) e 200 mg/dia (nortriptilina), conforme a tolerância de cada paciente. O aumento deve sempre levar em conta o perfil de cada medicamento (p. ex., aumentos de 25 mg a cada 2 ou 3 dias para ADTs) e a tolerância do paciente. As doses também podem ser elevadas por etapas – por exemplo, aumento da dose de venlafaxina para 225 mg/dia e aumento posterior para 300 mg/dia apenas se não houver resposta em novo período de 4 a 6 semanas. Se a resposta for favorável, estabelecer tratamento de manutenção com essas doses mais elevadas.

## TROCA DE ANTIDEPRESSIVO

Completadas as 6 ou 8 semanas, e não havendo resposta, mesmo tendo-se atingido a dose máxima tolerada, pode-se fazer uma tentativa com outro antidepressivo. Ainda que as recomendações clássicas sugiram a troca por um antidepressivo de outra classe, sabe-se que a substituição de um ISRS por outro, por exemplo, pode aumentar a taxa de remissão.<sup>16</sup> Exemplos de troca de classe são a troca de um ADT por um ISRS ou mesmo de um ISRS por um IRSN ou ADT. Nesses casos, pode-se iniciar uma dose baixa do novo medicamento ao mesmo tempo que se diminui a dose do medicamento anterior, exceto em casos específicos, como os IMAOs irreversíveis, que exigem um período de *wash-out*. A parada abrupta de um medicamento pode levar a sintomas de retirada ou descontinuação, que foram descritos para várias classes de antidepressivos e são particularmente comuns com IMAOs, venlafaxina e ISRSs (em especial a paroxetina).<sup>26</sup>

## POTENCIALIZAÇÃO DO ANTIDEPRESSIVO OU COMBINAÇÕES DE ANTIDEPRESSIVOS

Se o paciente apresentou alguma melhora com o fármaco em uso, mas ela é parcial, pode-se mantê-lo e tentar uma estratégia de potencialização ou combinação de antidepressivo. Em prol de tais estratégias está o fato de que o benefício obtido, que seria perdido no caso de uma nova troca, é mantido com o medicamento em uso.

## POTENCIALIZAÇÃO DO ANTIDEPRESSIVO

Pode-se tentar a potencialização da abordagem terapêutica por uma das seguintes estratégias:

1. adição de carbonato de lítio<sup>9,15-17,23</sup> em doses que atinjam concentrações séricas maiores que 0,6 mEq/L (geralmente 600 mg/dia);
2. adição de T<sub>3</sub><sup>9,15-17,23</sup> em doses de 25 a 50 µg/dia; e

### 3. adição de APA<sup>18,26</sup>

**TABELA 1 ► FATORES DE RISCO PARA RECORRÊNCIA DE EPISÓDIO DEPRESSIVO**

Sintomas residuais

Mais de 3 episódios depressivos prévios

Depressão crônica (episódio  $\geq 2$  anos)

História familiar de transtorno do humor

Comorbidades (p. ex., transtornos de ansiedade e TUSs)

Início tardio (idade  $> 60$  anos)

Duas ou mais tentativas de tratamento para atingir a remissão

Fonte: Adaptada de Sartorius e colaboradores.<sup>26</sup>

A adição de lítio é a estratégia com maior nível de evidência,<sup>16</sup> com metanálises recentes mostrando um NNT de 3,7.<sup>27</sup> Na maioria desses estudos, contudo, o lítio foi associado a um ADT, sendo que a eficácia de sua associação a ISRSs e outros antidepressivos está menos estabelecida. A **potencialização com lítio** também **reduz** o risco de recaída e pode ser mais protetora contra suicídio.<sup>26</sup> Uma vez que o paciente tenha-se estabilizado com essa combinação, ela deve ser mantida por **pelo menos 1 ano**.

A **adição de T<sub>3</sub>** também pode apresentar resultados favoráveis; uma metanálise encontrou um tamanho de efeito moderado (0,6).<sup>28</sup> Contudo, limitações metodológicas dos artigos incluídos e o uso dessa estratégia somente em combinação com ADT não garantem a fidedignidade desses achados.<sup>16</sup> No STAR\*D, ambas as estratégias foram tentadas com vários antidepressivos, com taxas de remissão de 16% para o lítio e de 23% para o T<sub>3</sub>, sendo que essa diferença não foi estatisticamente significativa.<sup>29</sup>

Os APAs também podem ser utilizados como estratégia de potencialização.<sup>16,17</sup> Uma metanálise indicou eficácia dessa abordagem incluindo ensaios clínicos com olanzapina, quetiapina e risperidona.<sup>30</sup> Há, ainda, evidências consistentes para o aripiprazol.<sup>17</sup> Destes, a **quetiapina** e o **aripiprazol** são os que têm evidência mais consistente de eficácia e tolerabilidade.<sup>23</sup>

O uso de **modafinil** para potencialização está menos estabelecido quando comparado às estratégias descritas, porém uma metanálise mostrou eficácia. Assim, esse medicamento pode ser usado em pacientes com resposta parcial, especialmente se **fadiga** e **hipersonia** estiverem entre os **sintomas residuais**.<sup>31</sup>



Outros fármacos podem ser eficazes na potencialização, porém com evidências menos consistentes: metilfenidato, buspirona, pramipexol e sulpirida.<sup>26</sup> Algumas diretrizes não recomendam mais o uso de pindolol, por não haver evidência consistente de eficácia.<sup>23</sup> O esquema farmacológico que foi necessário para atingir a remissão, incluindo os medicamentos usados para potencialização, deve ser mantido em dose plena nas fases de continuação e manutenção.

## COMBINAÇÕES DE ANTIDEPRESSIVOS

Para combinação de antidepressivos, é interessante associar fármacos com perfis neuroquímicos diferentes (p. ex., um ISRS com um ADT preferencialmente noradrenérgico, como a imipramina, a amitriptilina e a nortriptilina; ISRS com reboxetina; ISRS com bupropiona) e, ao mesmo tempo, considerar a sintomatologia do paciente (p. ex., insônia, disfunções sexuais) ou doenças físicas.

Uma das estratégias mais utilizadas é a **adição de um ADT** em um paciente que estava **utilizando um ISRS** (fluoxetina + **nortriptilina** ou **amitriptilina** ou **imipramina**). Nesse caso, lembrar que, quando se adiciona um ADT a um ISRS, podem ocorrer aumentos nas dosagens séricas dos ADTs em decorrência da inibição do citocromo P450, exacerbação dos efeitos colaterais e risco de síndromes serotoninérgicas. Atenção maior deve ser dispensada na combinação de **fluoxetina** com ADTs. Ela é **uma potente inibidora** do CYP450. Nesse caso, recomenda-se utilizar apenas 1/3 das doses habituais de ADTs. Outros ISRSs, como o citalopram, o escitalopram e a sertralina, talvez sejam de combinação menos complexa. Especialmente em casos de maior refratariedade, a combinação de **2 fármacos de ação dupla**, como **venlafaxina e mirtazapina**, pode ser útil no âmbito clínico.

Em **casos refratários** a diversas combinações, pode-se tentar uma combinação **de amitriptilina com tranilcipromina**. Essa combinação está associada ao risco de síndrome serotoninérgica, uma complicação possivelmente fatal. Portanto, deve-se iniciar os dois fármacos simultaneamente, com aumentos lentos e graduais nas doses de ambos e reavaliações frequentes do paciente. Caso essa combinação seja bem tolerada, e a resposta seja apenas parcial, pode-se, ainda, potencializar esse esquema com o uso de lítio.

## USO DE INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE

Fracassadas as tentativas anteriores, a opção seguinte é a utilização de IMAOs, principalmente quando o quadro depressivo apresenta-se com **sintomas atípicos** (**hipersonia, hiperfagia, reatividade excessiva do humor**), embora essa estratégia esteja



caindo em **desuso** devido ao risco de **efeitos colaterais graves**, como **crises hipertensivas**. No entanto, esse risco tem sido aparentemente superdimensionado. A **tranilcipromina**, em doses que variam de **20 a 60 mg/dia**, pode ser usada. A opção por um IMAO requer alguns **cuidados** especiais no que diz respeito à **alimentação**, em função da possibilidade de crises hipertensivas com a ingestão de alimentos **contendo tiramina** (queijos, embutidos, *pizzas*, vagens, etc.) ou com **medicamentos contendo aminas simpaticomiméticas**, que podem produzir interações medicamentosas de risco (Ver item “Precauções” em *Tranilcipromina* e *Fenelzina*).

Se anteriormente outro antidepressivo estava sendo usado, um período de **wash-out** deve ser observado, para evitar reações adversas decorrentes das interações com IMAOs. Esse período pode variar de **3 semanas**, para fármacos de meia-vida de 24 a 48 horas, **a 5 semanas**, para a **fluoxetina**. Durante o **wash-out**, pode-se utilizar um agente sem ação serotoninérgica, como a **bupropiona** ou o **metilfenidato**.

## ELETROCONVULSOTERAPIA

Se as tentativas farmacológicas anteriores falharam, uma opção é a ECT, **especialmente** se o paciente apresenta **depressão grave com sintomas psicóticos**, **risco acentuado de suicídio associado a catatonia**, **perda acentuada de peso** em razão de não estar se alimentando e **se não respondeu ao uso agressivo de antidepressivos**. Entretanto, antes disso, é recomendável refazer a história clínica do paciente, os exames complementares, a revisão do diagnóstico com atenção para comorbidades, a investigação da existência de estressores psicossociais, como conflitos interpessoais não resolvidos, a exclusão de doenças médicas e efeitos de medicamentos em uso, a verificação da adesão ao tratamento, a recomendação da higiene do sono e de exercícios físicos regulares, bem como a solicitação da dosagem de níveis séricos do fármaco, quando for possível. Uma vez descartado que a refratariedade se deva ao manejo insuficiente de algum desses problemas, a ECT pode, então, ser realizada. Geralmente são necessárias de **8 a 12 sessões** para que ocorra a **remissão** dos sintomas. A administração sob a forma de **3 sessões semanais** aparentemente é a que apresenta os melhores resultados. (Ver “Eletroconvulsoterapia e outros métodos de neuromodulação: EMTr e ETCC”, nesta mesma seção.)

## QUETAMINA

A quetamina é um **antagonista dos receptores NMDA do glutamato** aprovada para uso como anestésico. Na última década, vários estudos vêm mostrando que a **infusão IV de quetamina em dose subanestésica** (em geral 0,5 mg/kg) promove uma rápida redução

dos sintomas depressivos. Esse efeito, entretanto, não é sustentado. Para obter um efeito duradouro, alguns estudos têm testado infusões subsequentes da substância, porém com resultados menos consistentes.<sup>32</sup>

Embora os resultados iniciais sejam promissores, o regime de tratamento e mesmo o papel da quetamina no manejo da depressão ainda não estão bem estabelecidos.

## ALGORITMOS PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DAS DEPRESSÕES

A seguir, são propostos algoritmos englobando os diferentes passos e as alternativas terapêuticas descritas para fácil visualização. Uma vez que a maioria da população em nosso país não tem acesso a muitos psicofármacos disponíveis em função do custo, sendo este um dos fatores limitantes do tratamento, apresentaremos 2 algoritmos distintos: o primeiro (Fig. 3), com princípios gerais, que servem para a maioria dos casos, e o segundo (Fig. 4), com alternativas de tratamento para casos nos quais somente os medicamentos de baixo custo ou disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) são apresentados.

### ALGORITMO PARA TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR LEVE

Pacientes que apresentam sintomas leves de depressão (HAM-D de 8 a 13), principalmente no primeiro episódio depressivo, e estressor psicossocial evidente (p. ex., luto, dificuldades nas relações interpessoais, mudanças de papéis sociais ou familiares) podem iniciar o tratamento com psicoterapias breves (TCC, TIP, terapias psicodinâmicas breves). Em alguns casos, **sintomas-alvo** como **insônia e ansiedade** podem ser aliviados com **baixas doses de antidepressivos sedativos** (p. ex., 12,5 a 25 mg/noite de amitriptilina ou 50 mg/noite de trazodona) e **APs** (25 mg/noite de clorpromazina ou quetiapina). Em alguns casos, **baixas doses de BZDs** (p. ex., 5 mg de diazepam ou 0,5 mg de clonazepam) por períodos curtos podem ser consideradas. Salienta-se que em casos leves inicialmente não são recomendados tratamentos farmacológicos como primeira escolha, e sim alguma modalidade de psicoterapia.<sup>2</sup> Em caso de resposta parcial ou ausência de resposta, instituir o mesmo tratamento farmacológico proposto para os casos de depressão moderada.

### ALGORITMO PARA TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR MODERADO E TRANSTORNO DEPRESSIVO PERSISTENTE

## (DISTIMIA)

Pacientes que apresentam **depressão moderada (HAM-D de 14 a 18)** podem beneficiar-se de antidepressivos como primeira linha de tratamento, de acordo com a maioria dos algoritmos,<sup>2,8,9,15</sup> ainda que metanálises recentes questionem ganhos obtidos por eles sobre o placebo em depressões não graves.<sup>11-13</sup> Psicoterapias específicas (TCC e TIP) são consideradas por alguns algoritmos como primeira linha ao lado dos antidepressivos,<sup>2,16</sup> principalmente se estressores psicossociais (em especial se crônicos) estão associados. Terapias psicodinâmicas, ainda que com poucas evidências, são opções consideradas.<sup>9,14,15</sup> Pacientes com **quadros crônicos**, história **passada de depressão** e sintomas de **insônia**, mudança de **apetite** ou **alteração psicomotora**, mesmo com depressão moderada, devem iniciar o tratamento com qualquer antidepressivo de primeira linha, preferencialmente um **ISRS**. Se a questão custo ou acesso ao medicamento é determinante, um ADT é a opção. Utilizar doses de 10 mg de escitalopram, 20 mg de fluoxetina, paroxetina ou citalopram, 50 mg de sertralina ou 100 mg de imipramina por dia. Outras alternativas são os IRSNs, a bupropiona e a mirtazapina.

Pacientes que apresentam **transtorno depressivo persistente (distímia)** também podem beneficiar-se das diretrizes para depressão moderada, levando em conta apenas que o tempo de resposta a um antidepressivo na distímia pode **demorar até 12 semanas**. Ainda que com sintomatologia leve, a cronicidade dos sintomas e a grande ocorrência de episódios depressivos maiores ao longo da doença exigem tratamentos mais agressivos para o transtorno depressivo persistente. O tratamento de manutenção e a retirada são os mesmos comentados anteriormente.

## ALGORITMO PARA DEPRESSÃO MAIOR GRAVE SEM SINTOMAS PSICÓTICOS

Não há evidências de que algum antidepressivo tenha eficácia superior nos casos de depressão grave.<sup>2</sup> Embora quase todas as diretrizes internacionais sugiram o início do tratamento com agentes de segunda geração (como ISRSs, IRSNs e IRNDs)<sup>18</sup> como primeira linha de tratamento, essa escolha se deve mais ao perfil de efeitos colaterais e ao potencial de toxicidade dos ADTs do que à diferença de eficácia. Contudo, quando a questão custo ou acesso ao medicamento é fundamental, como no caso do SUS, os ADTs devem ser sempre considerados como primeira linha de tratamento. Pode-se iniciar com amitriptilina, imipramina, clomipramina ou maprotilina, em uma dose entre 75 e 200 mg/dia, ou com nortriptilina (amina secundária), em torno de 75 a 150 mg/dia, quando um perfil de efeitos colaterais menos intenso é desejado. Na busca de um efeito

mais sedativo, é aconselhável o uso de amitriptilina em doses similares às da imipramina. Entre os ADTs, a nortriptilina é o medicamento que apresenta um perfil mais favorável de efeitos colaterais.

O uso de ISRSs está bem estabelecido para depressão grave, e eles podem ser eleitos como primeira escolha em função de sua eficácia semelhante à dos ADTs e de seu melhor perfil de toxicidade e tolerância.<sup>10,18</sup> O citalopram, o escitalopram, a fluoxetina, a fluvoxamina, a paroxetina e a sertralina são considerados eficazes,<sup>17</sup> e a preferência por qualquer um deles deve-se mais ao perfil de efeitos adversos e a opções pessoais.

Outras alternativas de primeira linha são os IRSNs (desvenlafaxina, duloxetina e venlafaxina), a bupropiona, a maprotilina, a mianserina, a mirtazapina, a reboxetina, a tianeptina e, mais recentemente, a agomelatina.<sup>17</sup>

A Figura 3 mostra os passos seguintes à ausência de resposta nessa primeira etapa. Salienta-se que esses passos são diretrizes gerais, não devendo ser entendidos como estratégias rígidas, mas adaptáveis a cada caso. Uma alternativa para depressões graves é a ECT, quando o paciente apresenta RS e não responde de imediato ao tratamento agressivo com psicofármacos ou exibe risco de morte iminente (p. ex., quadros catatônicos ou com acentuada anorexia), como foi comentado. Uma vez atingida a remissão com o uso de ECT, o tratamento de manutenção pode ser feito com medicamentos antidepressivos. O esquema com melhor evidência de eficácia para prevenção de recaída pós-ECT é a combinação de nortriptilina e lítio. No entanto, se houver alguma contraindicação a essas medicações, pode-se tentar outros fármacos com comprovada eficácia para depressão. Alguns pacientes apresentarão recaídas apesar do tratamento farmacológico de manutenção. Nesses casos, a ECT é indicada como terapia de manutenção. Para essa indicação, a frequência costuma ser menor, entre 1 vez por semana a 1 vez por mês, conforme a resposta clínica.

As demais etapas são idênticas às sugeridas para depressão moderada: troca de antidepressivo caso não haja resposta ao aumento da dose, potencialização com lítio, APA ou T<sub>3</sub>, combinações de medicamentos, uso de IMAOs e, por fim, ECT.

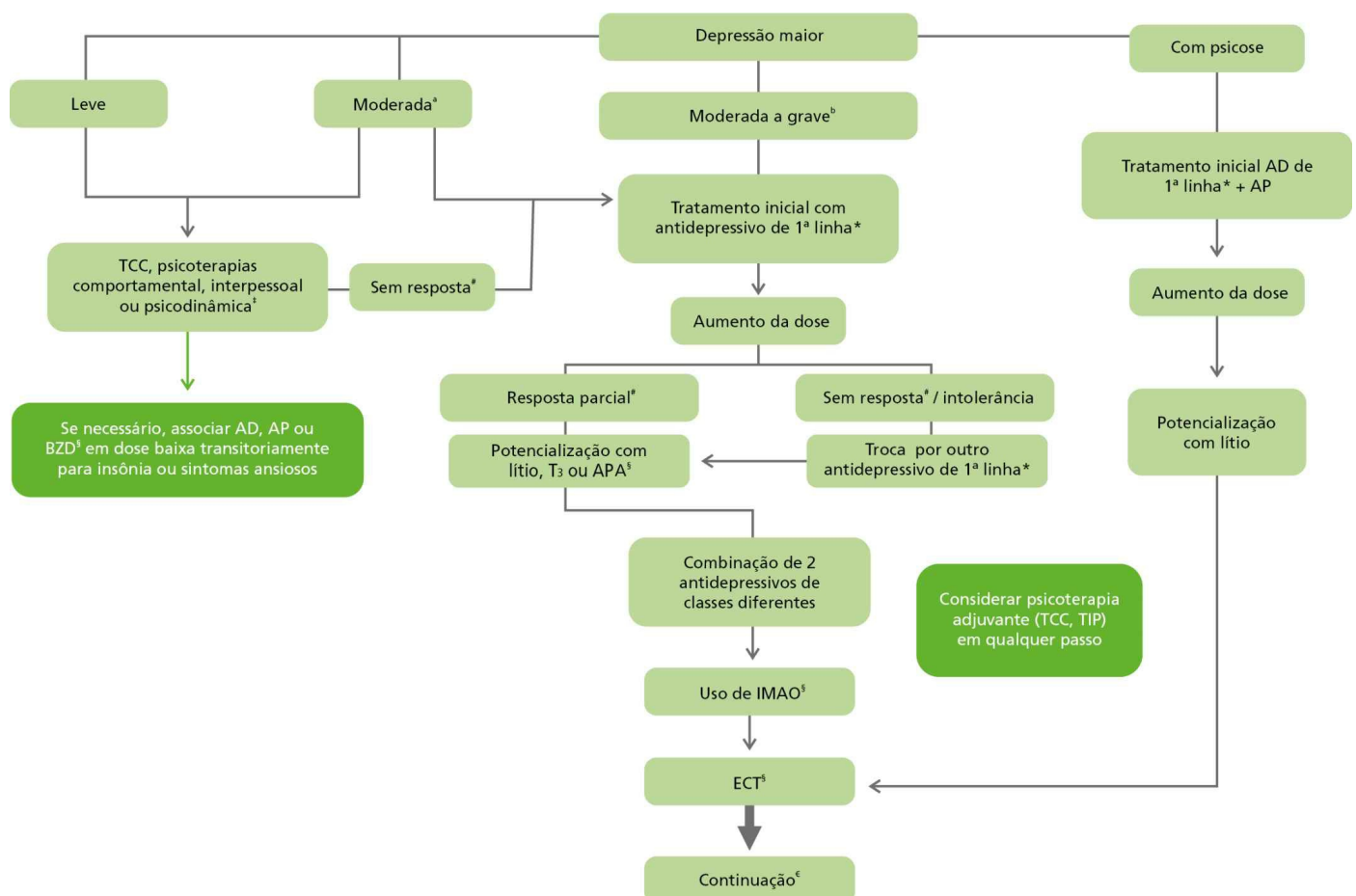
## **ALGORITMO PARA DEPRESSÃO MAIOR GRAVE COM SINTOMAS PSICÓTICOS**

No caso de depressão com sintomas psicóticos, iniciar um antidepressivo de primeira linha e acrescentar um AP, como o haloperidol, em doses entre 5 e 10 mg/dia, ou qualquer outro agente AP em doses equivalentes. Lembrar que, na manutenção, o AP deve ser retirado, permanecendo apenas o antidepressivo.

A depressão grave com sintomas psicóticos é uma das raras situações nas quais a ECT é considerada uma das primeiras opções. As demais etapas são semelhantes às sugeridas para depressão moderada.

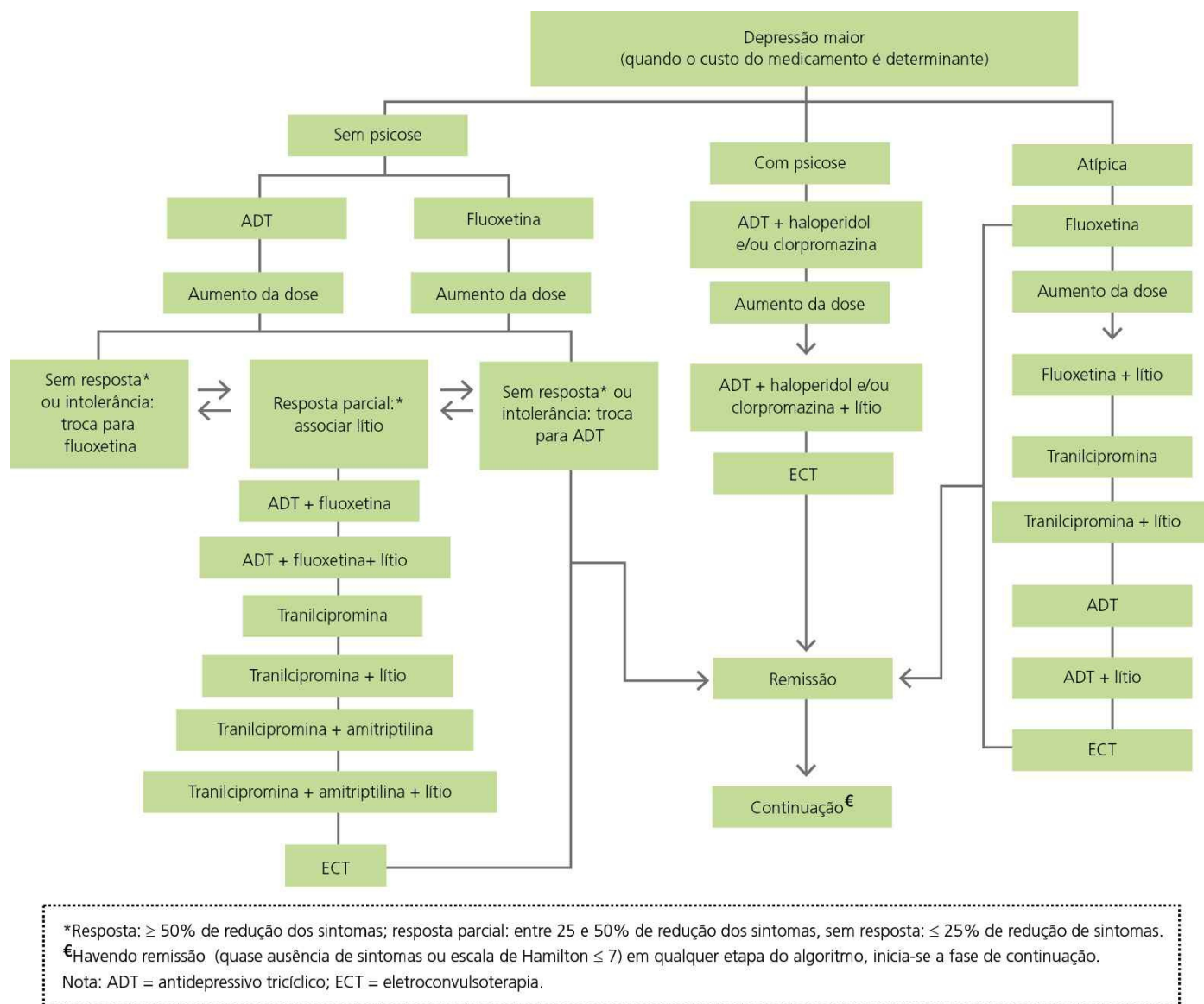
## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, existem diversas alternativas para o tratamento da depressão que incluem intervenções reconhecidamente eficazes, como psicofármacos, psicoterapia e ECT, além de abordagens mais recentes, como EMTr, VNS, etc. Apesar dessa quantidade de tratamentos potencialmente eficazes, não há ainda um conhecimento científico que permita estabelecer com exatidão qual a melhor intervenção para determinado paciente em um momento específico de sua doença, ainda mais se for levado em conta que a depressão é o resultado final da influência de uma ampla gama de fatores etiológicos, como fatores genéticos, estressores psicossociais, problemas interpessoais, doenças médicas, uso de substâncias, etc., exigindo intervenções que considerem essa realidade. Diante de tal lacuna, as diretrizes e os algoritmos são ferramentas que auxiliam o clínico na escolha dos medicamentos mais adequados, observando as condições pessoais de cada paciente.



### **FIGURA 3 ► ALGORITMO PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DAS DEPRESSÕES**

- <sup>a</sup> Na depressão moderada inicial, com estressores socioambientais ou comorbidade de Eixo II, pode-se optar tanto por antidepressivos quanto por psicoterapias como primeira linha de tratamento.
- <sup>b</sup> Na depressão moderada com história de depressão, sintomas vegetativos, quadro depressivo arrastado ou na distímia, deve-se iniciar um antidepressivo.
- <sup>\*</sup> Antidepressivos de primeira linha: ISRSs (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina); IRSNs (duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina); ADTs (amitriptilina, clomipramina, imipramina, nortriptilina); agomelatina, amineptina, bupropiona, maprotilina, mirtazapina, reboxetina, tianeptina, trazodona.
- <sup>#</sup> Resposta:  $\geq 50\%$  de redução dos sintomas; resposta parcial: entre 25 e 50% de redução dos sintomas, sem resposta:  $\leq 25\%$  de redução de sintomas.
- <sup>‡</sup> Na psicodinâmica, evidências incompletas ou empíricas.
- <sup>§</sup> Abreviações: AD, antidepressivo; AP, antipsicótico; APA, antipsicótico atípico (aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona); BZD, benzodiazepínico; IMAOs, inibidores da monoaminoxidase; T<sub>3</sub>, tri-iodotironina; TCC, terapia cognitivo-comportamental; TIP, terapia interpessoal.
- <sup>€</sup> Havendo remissão em qualquer etapa do algoritmo, inicia-se a fase de continuação.



**FIGURA 4 ► ALGORITMO PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DAS DEPRESSÕES: MEDICAMENTOS DE BAIXO CUSTO OU DISPONIBILIZADOS PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

## REFERÊNCIAS

1. Andrade L, Walters EE, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2002;37(7):316-25. PMID [12111023]
2. Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JA, Brasil MA, et al. [Review of the guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (Complete version)] *Rev Bras Psiquiatr.* 2009;31 Suppl 1:S7-17. PMID [19565151]
3. Sinyor M, Schaffer A, Levitt A. The sequenced treatment alternatives to relieve



depression (STAR\*D) trial: a review. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2010;55(3):126-35. PMID [20370962]

4. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):28-40. PMID [16390886]

5. Yoshino A, Sawamura T, Kobayashi N, Kurauchi S, Matsumoto A, Nomura S. Algorithm-guided treatment *versus* treatment as usual for major depression. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63(5):652-7. PMID [19674382]

6. Kupfer DJ. The pharmacological management of depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2005;7(3):191-205. PMID [16156378]

7. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9665):746-58. PMID [19185342]

8. Davidson JRT. Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry*. 2010;71 Suppl E1:e04. PMID [20371031]

9. Ellis P, Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Depression. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 2004;38(6):389-407. PMID [15209830]

10. Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L, Lewis G, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2008;22(4):343-96. PMID [18413657]

11. Khan A, Leventhal RM, Khan SR, Brown WA. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(1):40-5. PMID [11799341]

12. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*. 2008;5(2):e45. PMID [18303940]

13. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(1):47-53. PMID [20051569]

14. Parikh SV, Segal ZV, Grigoriadis S, Ravindran AV, Kennedy SH, Lam RW, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. II. Psychotherapy alone or in



combination with antidepressant medication. *J Affect Disord.* 2009;117 Suppl 1:S15-25. PMID [19682749]

15. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry.* 2000;157(4 Suppl):1-45. PMID [10767867]

16. Spijker J, Nolen WA. An algorithm for the pharmacological treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;121(3):180-9. PMID [19878134]

17. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord.* 2009;117 Suppl 1:S26-43. PMID [19674794]

18. Nutt DJ, Davidson JRT, Gelenberg AJ, Higuchi T, Kanba S, Karamustafalıoğlu O, et al. International consensus statement on major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2010;71 Suppl E1:e08. PMID [20371035]

19. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry.* 1991;52 Suppl:28-34. PMID [1903134]

20. Schaffer A, McIntosh D, Goldstein BI, Rector NA, McIntyre RS, Beaulieu S, et al. The CANMAT task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders. *Ann Clin Psychiatry.* 2012;24(1):6-22. PMID [22303519]

21. Bond DJ, Hadjipavlou G, Lam RW, McIntyre RS, Beaulieu S, Schaffer A, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Clin Psychiatry.* 2012;24(1):23-37. PMID [22303520]

22. Beaulieu S, Saury S, Sareen J, Tremblay J, Schütz CG, McIntyre RS, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid substance use disorders. *Ann Clin Psychiatry.* 2012;24(1):38-55. PMID [22303521]

23. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller H-J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry.* 2013;14(5):334-85. PMID [23879318]

24. Ramasubbu R, Taylor VH, Samaan Z, Sockalingham S, Li M, Patten S, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force

recommendations for the management of patients with mood disorders and select comorbid medical conditions. *Ann Clin Psychiatry*. 2012;24(1):91-109. PMID [22303525]

25. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Goldstein BI, Taylor VH, Schaffer A, Beaulieu S, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid metabolic disorders. *Ann Clin Psychiatry*. 2012;24(1):69-81. PMID [22303523]

26. Sartorius N, Baghai TC, Baldwin DS, Barrett B, Brand U, Fleischhacker W, et al. Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: a CINP Task Force report based on a review of evidence. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007;10 Suppl 1:S1-207. PMID [18096106]

27. Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(6):935-40. PMID [17592920]

28. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(9):842-8. PMID [8792761]

29. Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Thase ME, McGrath PJ, et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(9):1519-30. PMID [16946176]

30. Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, Fava M. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(6):826-31. PMID [17592905]

31. Goss AJ, Kaser M, Costafreda SG, Sahakian BJ, Fu CHY. Modafinil augmentation therapy in unipolar and bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(11):1101-7. PMID [24330897]

32. Naughton M, Clarke G, O'Leary OF, Cryan JF, Dinan TG. A review of ketamine in affective disorders: current evidence of clinical efficacy, limitations of use and preclinical evidence on proposed mechanisms of action. *J Affect Disord*. 2014;156:24-35. PMID [24388038]



# TRANSTORNO BIPOLAR

- ▶ **IVES CAVALCANTE PASSOS**
- ▶ **FABIANO ALVES GOMES**
- ▶ **FLÁVIO SHANSIS**
- ▶ **FLÁVIO KAPCZINSKI**
- ▶ **MÁRCIA KAUER-SANT'ANNA**

O TB foi separado dos transtornos depressivos na 5ª edição do DSM-5 e colocado entre os capítulos sobre espectro da esquizofrenia e transtornos depressivos, em virtude do reconhecimento do seu lugar como uma ponte entre as duas classes diagnósticas em termos de sintomatologia, história familiar e genética. Embora alguns indivíduos retornem a um nível totalmente funcional entre os episódios, muitos permanecem com prejuízo importante no funcionamento profissional ou social. Os prejuízos cognitivos podem contribuir para dificuldades profissionais e persistir ao longo da vida, mesmo durante períodos eufóricos.<sup>1</sup>

O tratamento do TB baseia-se preponderantemente na estabilização do humor e na manutenção e na prevenção de recaídas, mas já existe na literatura uma busca por tratamentos que foquem na neuroprogressão e na contenção dos déficits cognitivos, aspectos fundamentais da fisiopatologia desse transtorno.<sup>2</sup> O uso de um modelo de estadiamento no período entre os episódios poderá auxiliar nessa busca, bem como elucidar alguns aspectos prognósticos, de resposta ao tratamento e intervenção terapêutica precoce.<sup>3</sup>

## EPIDEMIOLOGIA

A *World Mental Health Survey Initiative*, envolvendo 61.392 pessoas em 9 países da América do Sul e do Norte, da Europa e da Ásia, relatou que a prevalência ao longo da vida (e em 12 meses) é de 0,6% (0,4%) para TB tipo I, 0,4% (0,3%) para TB tipo II e 1,4% (0,8%) para TB sublimar. Houve, no entanto, grandes diferenças nas taxas entre os países, com a prevalência ao longo da vida variando entre 0 e 1% para TB tipo I, 0 e

1,1% para TB tipo II, e 0,1 e 2,4% para TB sublimiar.<sup>4</sup>

A média de idade do início do primeiro episódio de humor é cerca de 18 anos para o TB tipo I, enquanto para o TB tipo II é de 25 anos. O início dos sintomas maníacos no fim da vida adulta ou na senescência deve levantar a suspeita de outras condições médicas (p. ex., transtorno neurocognitivo frontotemporal) e de ingestão ou abstinência de substância.<sup>1</sup> Em uma análise longitudinal de 219 pacientes seguidos por 25 anos, a duração média de um episódio de humor no TB tipo I foi de 13 semanas.<sup>5</sup>

A prevalência de tentativas de suicídio ao longo da vida é alta no TB, conforme relatado em uma metanálise de 15 estudos que identificou taxas de 36,5% para TB tipo I e de 32,4% para TB tipo II.<sup>6</sup>

## **FATORES DE RISCO**

Existe forte evidência de uma contribuição poligenética para o risco de desenvolver o TB (i.e., muitos alelos de risco com pequeno efeito). Associações significativas, robustas e replicadas foram relatadas com alguns polimorfismos.

Os valores do risco ao longo da vida de desenvolvimento de TB em parentes de um probando bipolar são de 5 a 10% para um parente de primeiro grau e de 40 a 70% para um gêmeo monozigótico, demonstrando que história familiar de TB é um importante preditor clínico de curso provavelmente bipolar em um paciente com episódios de depressão que não tenha apresentado episódios de elevação do humor.<sup>7</sup>

Uma descoberta notável é a sobreposição de suscetibilidade entre TB e esquizofrenia para vários alelos de risco individuais e para o risco poligênico. Além de ter risco aumentado para TB, o parente de um probando bipolar está sob risco aumentado de desenvolver esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo e depressão unipolar recorrente.<sup>7,8</sup>

A alta taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos no TB é um indicador da importância dos fatores genéticos na sua etiologia. Além da variação de bases de nucleotídeos individuais nas sequências de DNA, vários outros mecanismos conhecidos podem contribuir para o risco de herdar o transtorno, incluindo a variação estrutural do genoma (p. ex., variação em número de cópias), a mutação dinâmica (p. ex., expansões de repetições trinucleotídicas), a variação do DNA mitocondrial ou as variações epigenéticas. Deve-se também levar em conta a interação desses mecanismos genéticos com os efeitos de fatores de risco não genéticos (p. ex., ambientais).<sup>7</sup> Algumas substâncias (p. ex., álcool, PCP, anfetamina, corticosteroides e cocaína) podem estar envolvidas na etiologia dos transtornos bipolares, precipitando episódios de humor e até agindo de forma independente.<sup>1</sup>

## ASPECTOS DIAGNÓSTICOS

Algumas novidades estão presentes na nova edição do DSM. A primeira delas é que o capítulo sobre transtorno bipolar e transtornos relacionados foi separado do capítulo dos transtornos depressivos. O TB tipo II não é mais considerado uma condição “mais leve” que o TB tipo I, em virtude da maior quantidade de tempo que aqueles indivíduos passam em depressão, apresentando grave prejuízo nos funcionamentos profissional e social. A quantidade de episódios na vida (hipomaníacos ou depressivos maiores) tende a ser superior para o TB tipo II em comparação com o TDM ou TB tipo I.<sup>1</sup>

Um episódio hipomaníaco/maníaco que surge durante tratamento com antidepressivo (p. ex., medicamento ou ECT) agora é suficiente para diagnosticar episódio hipomaníaco/maníaco do TB, desde que os sintomas persistam além do efeito fisiológico daquele tratamento. Recomenda-se, porém, cautela para que 1 ou 2 sintomas (principalmente aumento da irritabilidade, nervosismo ou agitação após uso de antidepressivo) não sejam considerados suficientes para o diagnóstico de episódio hipomaníaco/maníaco nem necessariamente indicativos de uma diátese bipolar.<sup>1</sup>

No Critério A de episódios maníacos/hipomaníacos, foi adicionado “aumento anormal e persistente da atividade ou da energia”. Anteriormente, esse critério se referia apenas a um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável.<sup>1</sup>

O episódio misto foi retirado do DSM-5 e substituído pelo especificador “com características mistas”, que exige pelo menos 3 sintomas do polo oposto ao do episódio atual. Para indivíduos cujos sintomas satisfazem a todos os critérios de mania e depressão simultaneamente, o diagnóstico deve ser de episódio maníaco com características mistas, devido ao prejuízo acentuado e à gravidade clínica da mania total.<sup>1</sup>

Um grande número de substâncias de abuso, alguns medicamentos prescritos e várias condições médicas podem estar associados a um fenômeno semelhante ao episódio maníaco. Esse fato foi reconhecido no DSM-5 nos diagnósticos de transtorno bipolar induzido por substância/medicamento e transtorno bipolar devido a outra condição médica.<sup>1</sup>

## NEUROPROGRESSÃO E ESTADIAMENTO

A fisiopatologia do TB implica a presença de um processo ativo de neuroprogressão, provavelmente mediado por inflamação, estresse oxidativo, redução de neurotrofinas, apoptose e alterações na neurogênese, promovendo uma reorganização patológica do

SNC e alterações estruturais com o tempo. Comparando-se pacientes bipolares no primeiro episódio, por exemplo, com pacientes com múltiplos episódios, foi demonstrado que os níveis de marcadores de neurotrofinas, inflamatórios e do estresse oxidativo se alteram. O processo de neuroprogressão parece estar associado a prejuízo funcional e cognitivo, que está presente mesmo quando a fase aguda da doença encontra-se em remissão, e que piora com o acúmulo de episódios.<sup>3,9,10</sup>

A hipótese da carga alostática para o TB alega que o efeito combinado da carga genética, estressores ambientais e uso de substâncias leva a um processo cumulativo e crônico de desgaste. Esses fatores associados à própria neuropatologia da doença promovem déficit funcional nos circuitos cerebrais responsáveis pela modulação do humor e pela cognição, resultando também em alterações estruturais, o que acarretaria menor resposta ao tratamento e maior vulnerabilidade a episódios futuros. O conceito de carga alostática pode ajudar a integrar achados aparentemente não relacionados, como a vulnerabilidade ao estresse, o prejuízo cognitivo e o aumento das taxas de comorbidades clínicas (DCV, metabólicas, neurológicas e respiratórias) que pioram ao longo dos episódios cumulativos de humor no TB.<sup>11</sup>

O uso de um modelo de estadiamento no período entre os episódios que seja capaz de refletir tais alterações poderá auxiliar na busca de tratamentos que foquem na prevenção e na contenção da neuroprogressão.<sup>12</sup> Alguns modelos de estadiamento foram propostos, como o ilustrado na Tabela 1.<sup>13</sup>

**TABELA 1 ► ESTADIAMENTO CLÍNICO NO TRANSTORNO BIPOLAR**

ESTÁGIO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	BIOMARCADORES	COGNIÇÃO	TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO	PROGNÓSTICO
Latente	Sob risco de desenvolver TB, história familiar positiva, sintomas de ansiedade ou humor sem critérios para TB.	Polimorfismos que conferem suscetibilidade ao TB.	Sem prejuízo.	↓Exposição a patógenos.	Bom prognóstico quando protegido de patógenos.
I	Períodos bem definidos de eutímia sem sintomas psiquiátricos evidentes.	↑TNF- $\alpha$ , ↑3-nitrotirosina.	Sem prejuízo.	Estabilizador do humor em monoterapia; psicoeducação.	Bom prognóstico com profilaxia cuidadosa.
II	Sintomas nos períodos interepisódicos relacionados a comorbidades.	↑TNF- $\alpha$ , ↑3-nitrotirosina, ↓BDNF.	Prejuízo transitório.	Tratamento combinado (farmacoterapia; foco no tratamento das comorbidades).	O prognóstico depende de como as comorbidades podem ser manejadas. Pior

					que o estágio I.
III	Prejuízo acentuado da cognição e do funcionamento.	Alterações morfológicas no cérebro podem estar presentes. ↑TNF- $\alpha$ , ↑3-nitrotirosina, ↓BDNF.	Prejuízo cognitivo grave associado a prejuízo no funcionamento (incapaz de trabalhar ou desempenho muito prejudicado).	Regimes complexos de tratamento geralmente são necessários; considerar estratégias inovadoras.	Prognóstico reservado. Terapia de resgate é necessária.
IV	Incapaz de viver de forma autônoma em virtude do comprometimento cognitivo e funcional.	Alargamento dos ventrículos e/ou hiperintensidade na substância branca. ↑TNF- $\alpha$ , ↑3-nitrotirosina, ↓BDNF, ↑glutamina transferase e redutase.	O prejuízo cognitivo impede que o paciente viva de forma independente.	Paliativo.	Prognóstico ruim.

**Fonte:** Adaptada de Kapczinski e colaboradores.<sup>13</sup>

TNF- $\alpha$  = fator de necrose tumoral  $\alpha$ ; BDNF = fator neurotrófico derivado do cérebro.

## TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O tratamento do TB convencionalmente se concentra na estabilização aguda, cujos objetivos são buscar a recuperação sintomática de um paciente com mania ou depressão e identificar e manejar fatores “desestabilizadores”; e na manutenção, na qual os objetivos são a prevenção de recaídas, a redução dos sintomas subliminares e a recuperação do funcionamento social e ocupacional.<sup>2</sup>

Existem diversos consensos de especialistas e diretrizes recentes sobre o tratamento do TB.<sup>14,15</sup> Os critérios de classificação para a recomendação do tratamento proposto pelos autores dessa diretriz foram baseados na impressão global de eficácia, efetividade e segurança, segundo o delineamento descrito nas Tabelas 2 e 3.

**TABELA 2 ► CRITÉRIOS DE EVIDÊNCIAS**

Nível 1	Metanálise ou ensaio clínico controlado, randomizado e duplo-cego com placebo replicado
Nível 2	Pelo menos um ensaio clínico controlado, randomizado e duplo-cego com placebo ou condição de comparação ativa
Nível 3	Ensaio prospectivo não controlado com pelo menos 10 indivíduos
Nível 4	Relatos de caso ou opinião de especialistas

**TABELA 3 ► RECOMENDAÇÃO DO TRATAMENTO**

Primeira linha	Nível 1 ou 2 de evidência + suporte clínico para eficácia e segurança
Segunda linha	Nível 3 de evidência + suporte clínico para eficácia e segurança

Terceira linha	Nível 4 de evidência + suporte clínico para eficácia e segurança
Não recomendado	Nível 1 ou 2 de evidência para falta de eficácia

Na avaliação inicial de um paciente com TB, deve-se idealmente realizar um exame físico completo e testes laboratoriais (Tab. 4) antes do início do tratamento farmacológico. Os exames laboratoriais devem ser repetidos cerca de 4 semanas após o início do tratamento e, após isso, a cada 3 a 6 meses. Quando disponível, o nível sérico dos medicamentos em uso atual pelo paciente para o tratamento do TB também deve ser solicitado, a fim de verificar a adesão.<sup>16</sup>

#### **TABELA 4 ► INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL EM PACIENTES COM TB NO INÍCIO DO TRATAMENTO**

Hemograma e plaquetas
Glicose de jejum
Perfil lipídico
Eletrolitos e creatinina
Tempo de protrombina e KTTTP parcial
EQU
Bilirrubinas e enzimas hepáticas
TSH
Teste toxicológico de urina para uso de substâncias de abuso/dependência
<i>Clearance</i> de creatinina de 24h (se história de doença renal)
ECG em repouso (> 40 anos ou se indicado)
Teste de gravidez
Prolactina

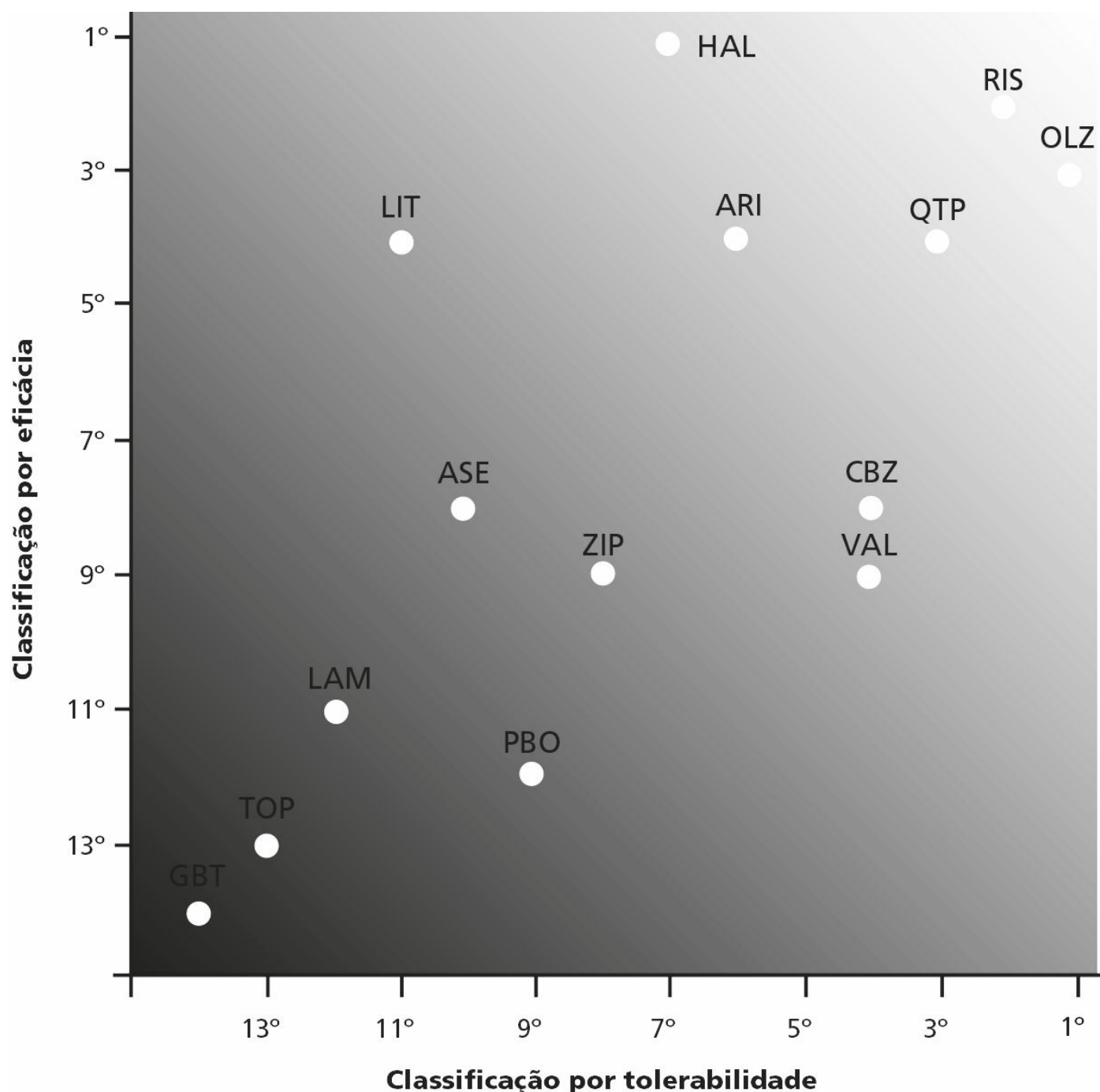
O paciente em episódio maníaco agudo pode se apresentar com agitação psicomotora, tornando-se necessária a utilização imediata de medicamentos rapidamente efetivos. A terapia oral deve ser oferecida primeiramente sempre que possível, uma vez que pode ser tão eficaz quanto os agentes IM. Com base nos dados correntes, risperidona, olanzapina e quetiapina devem ser consideradas primeira escolha. Em pacientes que se recusam a receber medicamento por VO, o uso IM de olanzapina, ziprasidona, aripiprazol ou uma combinação de haloperidol e BZD deve ser considerado. Em geral, os BZDs não devem ser utilizados como monoterapia, mas são adjuvantes úteis para



sedar pacientes com agitação psicomotora.<sup>14</sup> No Brasil, é comum o uso de APTs, como a clorpromazina ou o haloperidol, em quadros de agitação psicomotora, seja por VI, seja por VO.

## **MANEJO AGUDO DO EPISÓDIO MANÍACO**

Uma grande metanálise comparou 13 agentes estudados em 68 ECRs (16.073 participantes) no tratamento agudo do episódio maníaco. Foram encontradas diferenças substanciais e clinicamente importantes em termos de eficácia e tolerabilidade entre os agentes. Lítio, valproato, risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, ziprasidona, asenapina (todos de primeira linha), carbamazepina e haloperidol (ambos de segunda linha) foram significativamente mais eficazes que o placebo, enquanto gabapentina, lamotrigina e topiramato, não (não recomendados). As substâncias antipsicóticas parecem ser melhores que os anticonvulsivantes e o lítio no tratamento de episódios maníacos agudos. Olanzapina, risperidona, quetiapina e haloperidol parecem ter o melhor perfil entre os agentes disponíveis para o tratamento agudo, embora uma substância com melhor evidência de tratamento em longo prazo, como o lítio, possa ser preferida quando a terapia continuada for considerada (Fig. 1).<sup>2</sup> As recomendações para o tratamento agudo do episódio maníaco com base nos critérios de evidência descritos anteriormente são relatadas na Tabela 5.



**FIGURA 1 ► CLASSIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS ANTIMANÍACOS DE ACORDO COM OS RESULTADOS DE UMA METANÁLISE.<sup>2</sup>**

Tratamentos em direção à região escura têm o pior perfil de eficácia e tolerabilidade, enquanto os tratamentos em direção à região clara combinam os melhores perfis. ARI = aripiprazol; ASE = asenapina; CBZ = carbamazepina; VAL = valproato; GBT = gabapentina; HAL = haloperidol; LAM = lamotrigina; LIT = lítio; OLZ = olanzapina; PBO = placebo; QTP = quetiapina; RIS = risperidona; TOP = topiramato; ZIP = ziprasidona.

**TABELA 5 ► RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO AGUDO DO EPISÓDIO MANÍACO**

Primeira linha	<b>Monoterapia:</b> lítio, A VP, divalproato de sódio ER, olanzapina, risperidona, quetiapina, quetiapina XR, aripiprazol, ziprasidona, asenapina, paliperidona ER
	<b>Terapia combinada:</b> lítio ou A VP + risperidona ou quetiapina ou olanzapina ou aripiprazol ou asenapina
Segunda linha	<b>Monoterapia:</b> carbamazepina, carbamazepina ER, ECT, haloperidol
	<b>Terapia combinada:</b> lítio + A VP
Terceira linha	<b>Monoterapia:</b> clorpromazina, clozapina, oxcabazepina, tamoxifeno
	<b>Terapia combinada:</b> lítio ou A VP + haloperidol, lítio + carbamazepina, terapia adjuvante com tamoxifeno
Não recomendado	<b>Monoterapia:</b> gabapentina, topiramato, lamotrigina, verapamil
	<b>Terapia combinada:</b> risperidona + carbamazepina, olanzapina + carbamazepina

**Fonte:** Adaptada de Yatham e colaboradores.<sup>14</sup>

## PASSO 1: PRINCÍPIOS GERAIS

Durante um episódio maníaco, alguns princípios gerais devem ser seguidos. O paciente deve ser avaliado para o risco de comportamento agressivo contra terceiros e o de suicídio e quanto ao grau de *insight* e à capacidade de adesão ao tratamento, para que se possa estabelecer se este será ambulatorial ou hospitalar. Exame físico adequado e investigações laboratoriais devem ser realizados (Tab. 4), antidepressivos devem ser interrompidos, e o uso ou abuso de substâncias deve ser identificado e tratado. Deve-se cessar o uso de estimulantes, como a cafeína, e de álcool, e a nicotina deve ser gradualmente descontinuada. A avaliação da terapia atual do paciente também é importante, incluindo quais medicamentos está tomando, em que dose e qual o nível sérico (quando disponível).<sup>14</sup>

## PASSO 2: USO DE MEDICAMENTOS DE PRIMEIRA LINHA

► **LÍTIO** Diversos ensaios clínicos e metanálises corroboraram a eficácia do lítio no tratamento agudo do episódio maníaco.<sup>17</sup> Quadros de mania clássica, humor elado na ausência de sintomas depressivos ou características psicóticas, poucos episódios de humor e resposta prévia positiva ao lítio são preditores de boa resposta a esse medicamento.<sup>16</sup>

No tratamento da mania aguda, a litemia deve situar-se, idealmente, entre 1,0 e 1,2 mEq/L. Cinco dias após atingir a dose-alvo, sugere-se aferir dois níveis séricos

consecutivos, que deverão estar dentro do intervalo terapêutico.<sup>16</sup> A medida sérica é realizada 12 horas após a última dose. Recomenda-se verificar a dosagem sérica a cada 3 a 6 meses em pacientes com níveis de lítio estáveis, e também sempre que houver alterações no quadro clínico ou introdução de medicamentos que possam afetar o nível do lítio (p. ex., furosemida). Função renal e da tireoide devem ser verificadas a cada 6 a 12 meses.<sup>15</sup> Antes de o lítio ser iniciado, o paciente deve sempre ser instruído cuidadosamente quanto aos sinais e sintomas de toxicidade e ao risco das interações medicamentosas (AINEs, IECA, diuréticos).<sup>18</sup>

► **ÁCIDO VALPROICO/VALPROATO** Diversos ensaios clínicos e metanálises corroboraram a eficácia do AVP/valproato no tratamento agudo do episódio maníaco.<sup>17</sup> Pacientes que apresentam sintomas depressivos proeminentes durante a mania e aqueles com vários episódios de humor prévios podem responder melhor ao AVP/valproato. A ciclagem rápida, o episódio maníaco com características mistas e a comorbidade com abuso de substâncias são preditores positivos de resposta ao AVP.<sup>16,19</sup> Dois ensaios clínicos abertos e randomizados de 12 semanas que compararam lítio e valproato encontraram eficácia e tolerabilidade semelhantes desses agentes para o tratamento da mania aguda. A eficácia do divalproato de sódio de liberação prolongada foi constatada em um ECR de 3 semanas.<sup>14</sup>

Para o AVP/valproato, o *steady-state* é atingido cerca de 3 a 5 dias após a titulação da dose. A partir desse momento, pode ser realizada a dosagem sérica. A prática comum consiste em estabelecer 2 níveis séricos consecutivos, após atingido o *steady-state*, dentro do intervalo terapêutico. Depois disso, os níveis séricos devem ser repetidos a cada 3 a 6 meses, a menos que a situação clínica do paciente se altere. Hemograma completo, plaquetas e função hepática devem ser solicitados após 4 semanas do início do tratamento e, depois, a cada 3 a 6 meses.<sup>16,18</sup>

► **ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS** ECRs e metanálises confirmam a eficácia da monoterapia com APAs como olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona e aripiprazol no tratamento de primeira linha da mania aguda.<sup>17</sup> Dois ECRs duplos-cegos de 3 semanas demonstraram a eficácia da asenapina como monoterapia no tratamento da mania aguda. Dois ECRs duplos-cegos de 3 semanas também demonstraram a eficácia da paliperidona de liberação prolongada em pacientes com episódio maníaco.<sup>14</sup> Um grande ECR de 12 semanas (521 participantes), comparando AVP, olanzapina e placebo em pacientes com mania leve a moderada, demonstrou que a melhora nos sintomas de mania foi significativamente maior nos pacientes em uso de olanzapina em relação aos que usaram AVP ou placebo após as 12 semanas.<sup>20</sup>

A eficácia da terapia combinada de lítio ou AVP com APAs (risperidona, quetiapina,

olanzapina, aripiprazol ou asenapina) também foi demonstrada em ECRs e metanálises.<sup>21</sup> Em uma metanálise que incluiu 8 estudos (1.124 participantes) para o tratamento da mania aguda, comparou-se a terapia combinada com a monoterapia, concluindo-se que a adição de um AP ao tratamento com estabilizador do humor é mais efetiva que o uso do estabilizador sozinho.<sup>22</sup>

Quanto aos pacientes em uso de APAs, a ISBD sugere informar-se sobre a história pessoal ou familiar de problemas cardíacos, entre eles síndrome congênita do QT longo, no início do tratamento. O seguimento deve incluir aferição do peso mensalmente nos primeiros 3 meses e, em seguida, a cada trimestre; da pressão e da glicose em jejum a cada 3 meses no primeiro ano e, em seguida, anualmente; e do perfil lipídico 3 meses após o início do tratamento e, em seguida, anualmente. O ECG e os níveis de prolactina devem ser solicitados quando houver indicação clínica.<sup>18</sup>

### **PASSO 3: ASSOCIAÇÃO OU TROCA UTILIZANDO OUTROS MEDICAMENTOS DE PRIMEIRA LINHA**

Se o tratamento com um dos agentes de primeira linha em dose ótima é ineficiente ou não é tolerado, o passo seguinte deve envolver a troca ou adição de um novo agente de primeira linha. A troca é indicada nos casos em que o paciente não obteve nenhuma resposta ou apresentou efeitos colaterais intoleráveis ao medicamento inicialmente utilizado. A adição de um novo fármaco pode ser considerada quando o paciente apresentou resposta parcial ao primeiro fármaco em uso.

### **PASSO 4: ASSOCIAÇÃO OU TROCA UTILIZANDO MEDICAMENTOS DE SEGUNDA OU TERCEIRA LINHA**

► **SEGUNDA LINHA** Nos pacientes que não responderam aos agentes de primeira linha, os de segunda linha podem ser uma opção (carbamazepina, carbamazepina ER, ECT, haloperidol e terapia combinada de lítio com AVP).

Apesar de existirem dados substanciais demonstrando que a carbamazepina tem eficácia semelhante ao lítio e ao AVP, a segurança, a interação medicamentosa e a tolerabilidade colocam-na como uma opção de segunda linha. A carbamazepina de liberação prolongada demonstrou significativamente menos eventos adversos autonômicos e gastrintestinais.<sup>14</sup> Em pacientes utilizando carbamazepina, os níveis séricos do medicamento devem ser aferidos a cada 6 meses. Hemograma, plaquetas, funções hepática e renal e eletrólitos devem ser solicitados mensalmente nos primeiros 3 meses e, em seguida, anualmente.<sup>18</sup> Como a carbamazepina é um indutor das enzimas

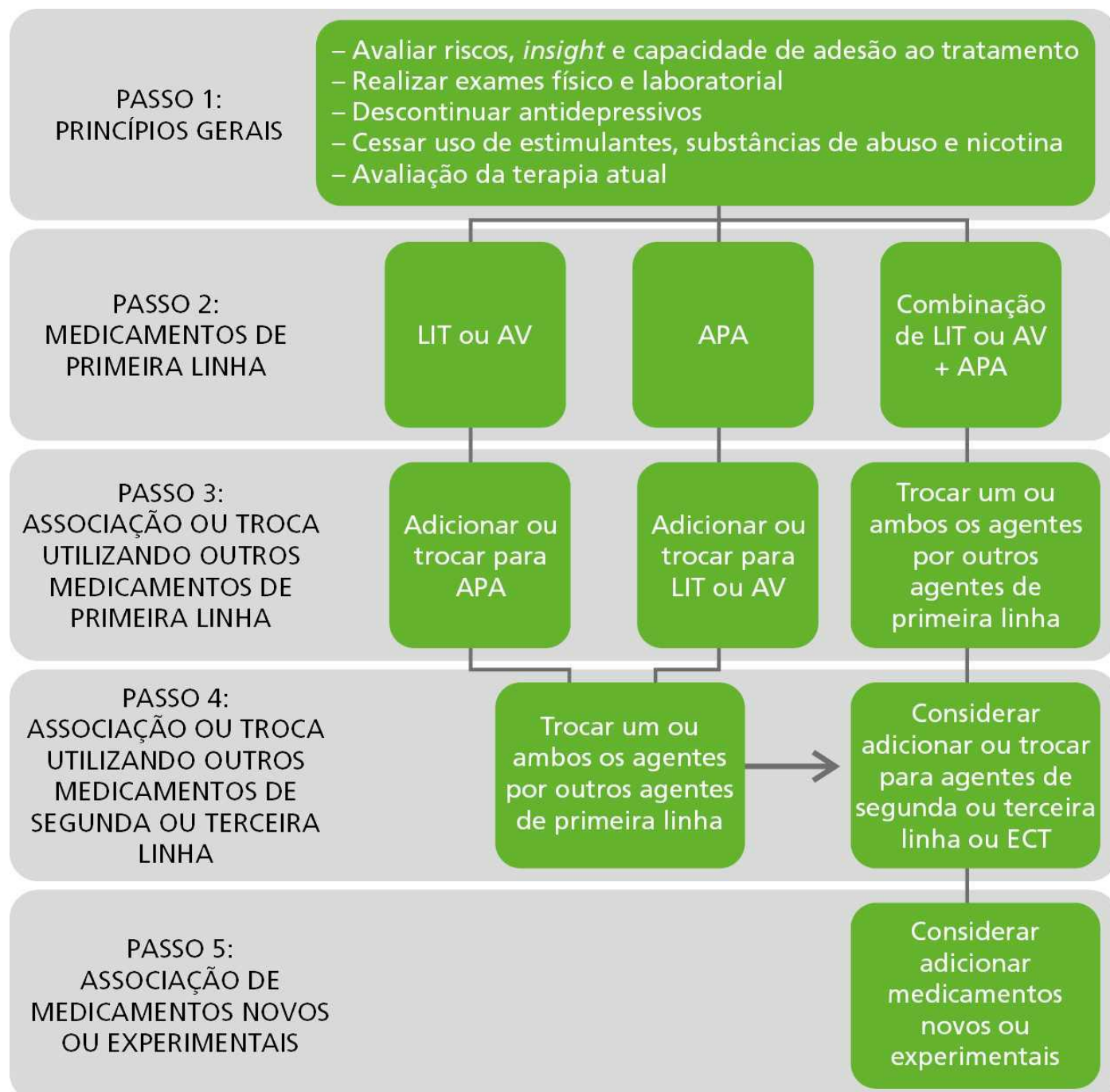
do sistema do citocromo P450, é necessário revisar a eficácia dos medicamentos que são substratos desse citocromo (p. ex., risperidona e ACOs).

Em uma metanálise, o haloperidol mostrou-se significativamente mais eficaz que lítio, AVP, quetiapina, aripiprazol, ziprasidona, carbamazepina e asenapina no tratamento do episódio maníaco. Esse medicamento, porém, deve ser utilizado apenas por um curto período de tempo para tratar a mania aguda, uma vez que o tratamento continuado pode aumentar o risco de episódios depressivos.<sup>17</sup>

A combinação de lítio e AVP tem demonstrado eficácia e segurança em estudos não controlados.<sup>14</sup> Foi sugerido que até 80% dos pacientes com mania aguda poderiam mostrar melhora clínica marcada com ECT, mas a literatura científica carece de estudos rigorosos.<sup>23</sup>

► **TERCEIRA LINHA** Clorpromazina, oxcarbazepina, tamoxifeno, bem como a combinação de lítio ou AVP + haloperidol e lítio + carbamazepina são opções de terceira linha.<sup>14</sup>

A clozapina apresentou eficácia no tratamento de pacientes com episódio maníaco refratário, mas a literatura carece de ECRs duplos-cegos.<sup>24</sup>



**FIGURA 2 ► ALGORITMO DO TRATAMENTO AGUDO DO EPISÓDIO MANÍACO**

LIT = lítio; AV = ácido valproico/valproato; APA = antipsicótico atípico; ECT = eletroconvulsoterapia.

## **PASSO 5: ASSOCIAÇÃO DE MEDICAMENTOS NOVOS OU EXPERIMENTAIS**

Alguns novos agentes podem ser utilizados como terapia associada quando os agentes-



padrão falharem. Existem evidências para o uso associado de zotepina, ácido fólico e memantina no episódio de mania.<sup>14</sup> Embora apresente nível 1 de evidência, o uso associado de alopurinol pode causar hepatomegalia e síndrome de Steven-Johnson, sendo recomendado apenas aos pacientes que foram refratários à terapia-padrão.<sup>25</sup>

## **MANEJO AGUDO DO EPISÓDIO HIPOMANÍACO**

Em razão da escassez de estudos que avaliam a efetividade de medicamentos no tratamento da hipomania, são seguidos os mesmos princípios utilizados no tratamento da mania.

## **MANEJO AGUDO DO EPISÓDIO DEPRESSIVO**

O tratamento da depressão bipolar permanece controverso, sobretudo quando se trata do papel dos antidepressivos. Uma metanálise de 19 ensaios avaliou a eficácia de quetiapina, lamotrigina, paroxetina, lítio, olanzapina, aripiprazol e AVP, e demonstrou maior tamanho de efeito com a olanzapina + fluoxetina e monoterapia com quetiapina em comparação com placebo.<sup>26</sup> A lamotrigina, em uma metanálise de dados de pacientes individuais, também apresentou eficácia no tratamento da depressão bipolar.<sup>27</sup>

Estudos anteriores sugeriram que, quando administrados com estabilizadores do humor, os ISRSs foram mais eficazes, mas mais prováveis de induzir mania que o placebo, e foram menos propensos a induzir mania que os ADTs.<sup>28</sup> Uma recente metanálise, entretanto, avaliou o uso de antidepressivos na depressão bipolar e relatou que o efeito combinado destes não foi estatisticamente diferente do placebo para resposta clínica (RR de resposta de 1,17; IC 95%: 0,88-1,57).<sup>29</sup> Uma crítica às metanálises que avaliaram antidepressivos na depressão bipolar é que elas agrupam todos os antidepressivos em uma classe só, apesar das diferenças em eficácia e tolerabilidade que eles apresentam.

Portanto, concluir que os antidepressivos são ineficazes ainda é prematuro, mas há evidência de que a paroxetina seja ineficaz.<sup>30,31</sup> O uso associado de ISRSs (outros que não a paroxetina) e da bupropiona é recomendado na maioria das diretrizes, mas o uso de tricíclicos e venlafaxina deve ser evitado devido ao risco de virada maníaca.<sup>14,32</sup>

As recomendações para o tratamento agudo do episódio depressivo com base nos critérios de evidência descritos anteriormente são relatadas na Tabela 6.

### **TABELA 6 ► RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO AGUDO DO EPISÓDIO DEPRESSIVO**



Primeira linha	<b>Monoterapia:</b> lítio, lamotrigina, quetiapina, quetiapina XR
	<b>Terapia combinada:</b> lítio ou A VP + ISRS, olanzapina + ISRS, lítio + A VP, lítio ou A VP + bupropiona
Segunda linha	<b>Monoterapia:</b> A VP, lurasidona
	<b>Terapia combinada:</b> quetiapina + ISRS, terapia adjuntiva com modafinil, lítio ou A VP + lamotrigina, lítio ou A VP + lurasidona
Terceira linha	<b>Monoterapia:</b> carbamazepina, olanzapina, ECT
	<b>Terapia combinada:</b> lítio + carbamazepina, lítio + pramipexol, lítio ou A VP + venlafaxina, lítio + IMAO, lítio ou A VP ou APA + tricíclico, lítio ou A VP ou carbamazepina + ISRS + lamotrigina, quetiapina + lamotrigina
Não recomendado	<b>Monoterapia:</b> gabapentina, aripiprazol, ziprasidona
	<b>Terapia combinada:</b> terapia adjuntiva com ziprasidona, terapia adjuntiva com levetiracetam

## PASSO 1: PRINCÍPIOS GERAIS

O paciente deve inicialmente ser avaliado quanto ao RS e comportamento autolesivo, à capacidade de adesão ao tratamento e à rede de suporte psicossocial. A avaliação da terapia atual do paciente também é importante, incluindo quais medicamentos está tomando, em que dose e qual o nível sérico (quando disponível).<sup>16</sup>

## PASSO 2: USO DE MEDICAMENTOS DE PRIMEIRA LINHA

Deve-se iniciar ou otimizar o tratamento utilizando-se medicamentos de primeira linha.

► **MONOTERAPIA COM QUETIAPINA** Alguns ECRs demonstraram a eficácia do uso de quetiapina em monoterapia no tratamento da depressão bipolar. A quetiapina se mostrou mais eficaz que o lítio e a paroxetina (ambos em monoterapia).<sup>31,33</sup>

► **OLANZAPINA + FLUOXETINA** ECRs e uma metanálise confirmam a eficácia dessa combinação no tratamento da depressão bipolar. O tratamento com essa combinação, entretanto, foi associado a aumento significativo do ganho de peso e ao desenvolvimento de hipercolesterolemia.<sup>34</sup>

► **LÍTIO** O lítio é recomendado como primeira linha, com taxas de resposta que variam entre 64 e 100%.<sup>14</sup> É um tratamento efetivo para a redução do RS em pessoas com transtorno do humor, exercendo seu efeito antissuicídio pela redução das recorrências de episódios de humor e, possivelmente, por meio da redução da agressão e da impulsividade.<sup>35</sup>

► **LAMOTRIGINA** ECRs e uma metanálise confirmam a eficácia da lamotrigina no

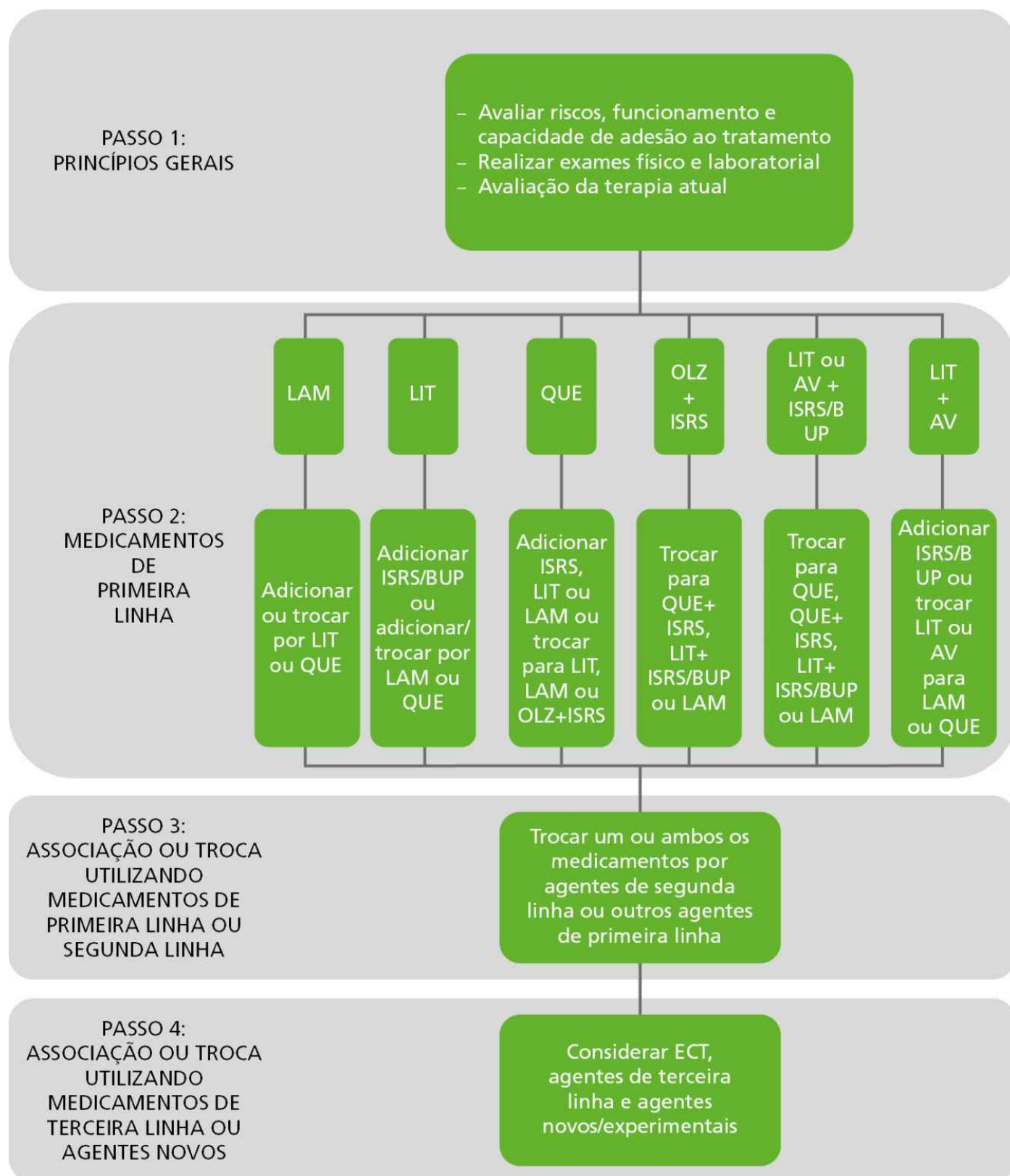
tratamento da depressão bipolar.<sup>27,36</sup> Deve-se, no entanto, discutir com os pacientes o risco de *rash* cutâneo, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, além de seguir atentamente às orientações de titulação, monitorando a ocorrência desses eventos.

### **PASSO 3: ASSOCIAÇÃO OU TROCA UTILIZANDO MEDICAMENTOS DE PRIMEIRA LINHA OU DE SEGUNDA LINHA**

► **ÁCIDO VALPROICO** Duas metanálises concluíram que o AVP foi mais efetivo que o placebo no tratamento da depressão bipolar, porém a força dessa conclusão foi limitada pelo pequeno tamanho da amostra.<sup>37,38</sup>

► **LURASIDONA** Um ensaio clínico com duração de 6 semanas demonstrou a eficácia da lurasidona no tratamento da depressão bipolar em monoterapia comparada com placebo. Em outro ensaio clínico, foi demonstrada sua eficácia em associação ao lítio ou ao AVP, reduzindo os sintomas depressivos e melhorando a qualidade de vida.<sup>39,40</sup>

► **ASSOCIAÇÃO COM MODAFINIL** A eficácia do modafinil foi demonstrada em um ECR com 85 pacientes que não responderam a lítio ou AVP. Não houve virada maníaca nos pacientes tratados com esse medicamento. O modafinil tem alto potencial de interações medicamentosas e pode causar graves reações dermatológicas.<sup>14</sup>



**FIGURA 3 ► ALGORITMO DO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO BIPOLAR**

AV = ácido valproico/valproato; OLZ = olanzapina; RIS = risperidona; ARI = aripiprazol; ZIP = ziprasidona; ISRS = inibidor seletivo da recaptação de serotonina; BUP = bupropiona; LIT = lítio; LAM = lamotrigina; QUE = quetiapina; ECT =

eletroconvulsoterapia.

## **PASSO 4: ASSOCIAÇÃO OU TROCA UTILIZANDO MEDICAMENTOS DE TERCEIRA LINHA OU AGENTES NOVOS**

Olanzapina em monoterapia, carbamazepina e ECT são opções de terceira linha.<sup>41,42</sup> Embora apresente nível 1 de evidência, a olanzapina em monoterapia demonstrou benefício apenas modesto no tratamento da depressão bipolar em comparação ao placebo.<sup>43</sup> A ECT deve ser considerada precocemente em pacientes que apresentam sintomas psicóticos e naqueles com alto RS.<sup>14</sup> Opções de terapias combinadas são mostradas na Tabela 6.

O uso em associação do pramipexol, ômega-3, riluzol, N-acetilcisteína, cetamina, armodafinil e cronoterapia tem sido investigado no tratamento da depressão bipolar, com eficácia demonstrada em alguns estudos.<sup>14,44-47</sup>

## **EPISÓDIOS COM CARACTERÍSTICAS MISTAS**

Vários ensaios abertos e análises *post-hoc* forneceram esclarecimentos adicionais sobre o papel dos APAs no tratamento de pacientes com episódios com características mistas ou sintomas psicóticos. Olanzapina e risperidona têm apresentado eficácia no tratamento dessas condições.<sup>14</sup> Estudos também sugerem que o lítio não é tão eficaz em estados com características mistas, como na mania clássica, enquanto o AVP parece ser igualmente eficaz na mania pura ou na com características mistas.<sup>16</sup> É importante ressaltar que tais estudos foram desenhados utilizando a terminologia “episódio misto”. O episódio misto foi retirado do DSM-5 e substituído pelo especificador “com características mistas”.<sup>1</sup>

## **TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO**

Devido ao elevado índice de recorrência, o tratamento de manutenção do TB é altamente recomendado. Além das medidas psicoeducativas, o tratamento farmacológico também está associado a diminuição do risco de recaídas e recorrências e melhora dos sintomas residuais e do funcionamento global, bem como a redução do RS e da mortalidade.<sup>2</sup>

Em pacientes que apresentaram resposta ao tratamento do episódio agudo, o habitual é a manutenção do tratamento medicamentoso que levou à estabilização do quadro. Em alguns casos, é possível, e até mesmo necessária, a redução da dose, muitas vezes devido aos efeitos colaterais.<sup>15</sup> Em situações em que o paciente encontra-se eutímico e busca o tratamento de manutenção, há várias opções de tratamento de primeira linha,

bem como outros medicamentos que podem ser utilizados, com menor nível de evidência (Tab. 7).

**TABELA 7 ► RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE MANUTENÇÃO DO TB**

Primeira linha	<b>Monoterapia:</b> lítio, lamotrigina (eficácia limitada na prevenção de mania), divalproato, olanzapina, quetiapina, risperidona <sup>a</sup> , aripiprazol
	<b>Terapia combinada com lítio ou divalproato:</b> quetiapina, risperidona <sup>a</sup> , aripiprazol, ziprasidona
Segunda linha	<b>Monoterapia:</b> carbamazepina, paliperidona ER
	<b>Terapia combinada:</b> lítio + divalproato, lítio + carbamazepina, lítio ou divalproato + olanzapina, lítio + risperidona, lítio + lamotrigina, olanzapina + fluoxetina
Terceira linha	<b>Monoterapia:</b> asenapina
	<b>Terapia adjuvante:</b> fenitoína, clozapina, ECT, topiramato, ácido graxos ômega-3, oxcarbazepina, gabapentina, asenapina
Não recomendado	<b>Monoterapia:</b> gabapentina, topiramato ou antidepressivos
	<b>Terapia adjuvante:</b> flupentixol
<sup>a</sup> Evidência científica para risperidona injetável de longa ação (principalmente para a prevenção de mania). <b>Fonte:</b> Yatham e colaboradores. <sup>14</sup>	

A maioria dos ensaios clínicos realizados para avaliar a eficácia dos tratamentos de manutenção utilizou uma metodologia específica (*enriched design*), na qual, após a estabilização do episódio agudo com a medicação em estudo, os pacientes foram randomizados para continuarem com a substância em investigação ou trocarem para o placebo ou outra medicação de comparação. Essa metodologia tende a favorecer a medicação em teste, pois os comparadores não se beneficiam da seleção ocorrida na fase inicial pré-randomização.<sup>2</sup> Como exposto na Tabela 7, há evidências satisfatórias para a recomendação do uso do divalproato e da carbamazepina, bem como dos APAs e da lamotrigina na manutenção do TB. Ainda assim, o lítio continua sendo o medicamento com o maior corpo de evidência para o tratamento de manutenção nos diferentes cenários clínicos.

A fim de auxiliar na escolha da medicação na fase de manutenção, recentemente foi proposto o índice de polaridade (IP), que é calculado a partir da razão entre o NNT para a prevenção da depressão e o NNT para a prevenção da mania, obtidos a partir de ensaios clínicos realizados para o tratamento de manutenção do TB. Valores acima de 1 indicam eficácia antimaníaca maior, enquanto valores abaixo de 1, maior potencial de prevenção de episódios depressivos. Em uma revisão, foram encontrados os seguintes

valores de IP: risperidona (12,09), aripiprazol (3,91), ziprasidona (3,91), olanzapina (2,98), lítio (1,39), quetiapina (1,14) e lamotrigina (0,40).<sup>48</sup>

## CICLAGEM RÁPIDA

Os pacientes com ciclagem rápida representam um grande desafio terapêutico. Uma revisão recente identificou que: esses pacientes tendem a apresentar pior evolução da doença; o lítio e os anticonvulsivantes têm eficácia semelhante; não há evidência de superioridade da utilização de associação *versus* monoterapia com anticonvulsivantes tanto para o tratamento agudo quanto para o de manutenção; há evidência de eficácia para aripiprazol, olanzapina e quetiapina para os episódios agudos; olanzapina e quetiapina parecem ter eficácia semelhante à dos anticonvulsivantes no tratamento agudo; e aripiprazol e olanzapina são promissores na manutenção de pacientes que responderam a esses medicamentos no tratamento agudo. Pode haver associação entre o uso de antidepressivos e a presença de ciclagem rápida.<sup>49</sup>

## INTERVENÇÕES PSICOSSOCIAIS

As intervenções psicossociais (psicoeducação, TCC, terapia de ritmo interpessoal e social), quando utilizadas como terapia adjuvante à farmacoterapia, demonstraram benefícios significativos tanto no tratamento de episódios depressivos agudos como no tratamento de manutenção em longo prazo. Os pacientes apresentaram diminuição das taxas de recaída, das flutuações do humor, da necessidade de medicamentos e de hospitalizações, bem como aumento do funcionamento e da adesão ao medicamento. As intervenções focadas na família e as estratégias baseadas na internet também demonstram eficácia na redução de sintomas depressivos.<sup>14</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os avanços no tratamento farmacológico do TB vieram principalmente da redefinição de medicamentos utilizados em outros transtornos neuropsiquiátricos. Entretanto, diante das recentes descobertas relacionadas à complexa neurobiologia do transtorno, espera-se que novos agentes terapêuticos mais específicos sejam descobertos nos próximos anos. O uso integrado de marcadores séricos, aspectos genéticos, neuroimagem e desempenho cognitivo na composição de um estadiamento pode ajudar no desenvolvimento de um tratamento mais personalizado.

A intervenção precoce é outro alvo de intensas pesquisas, buscando-se identificar características genéticas, fenotípicas e neurobiológicas nos jovens que têm predisposição ao TB. Descobertas nessa área podem ajudar a atrasar ou prevenir o

aparecimento do transtorno.

## REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
2. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet*. 2013;381(9878):1672-82. PMID [23663953]
3. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Brietzke E, Vázquez GH, Vieta E, et al. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(8):1366-71. PMID [19666076]
4. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:241-51. PMID [21383262]
5. Solomon DA, Leon AC, Coryell WH, Endicott J, Li C, Fiedorowicz JG, et al. Longitudinal course of bipolar I disorder: duration of mood episodes. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:339-47. PMID [20368510]
6. Novick DM, Swartz HA, Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar Disord*. 2010;12(1):1-9. PMID [20148862]
7. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet*. 2013;381(9878):1654-62. PMID [23663951]
8. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet*. 2009;373(9659):234-39. PMID [19150704]
9. Fries GR, Pfaffenseller B, Stertz L, Paz AV, Dargél AA, Kunz M, et al. Staging and neuroprogression in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14(6):667-75. PMID [23090632]
10. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT, et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early – vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12(4):447-58. PMID [18771602]
11. Vieta E, Popovic D, Rosa AR, Solé B, Grande I, Frey BN, et al. The clinical implications of cognitive impairment and allostatic load in bipolar disorder. *Eur Psychiatry*. 2013;28(1):21-9. PMID [22534552]
12. Gama CS, Kunz M, Magalhães PV, Kapczinski F. Staging and neuroprogression in



bipolar disorder: a systematic review of the literature. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013;35(1):70-4. PMID [23567604]

13. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F, Berk M. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother.* 2009;9(7):957-66. PMID [19589046]

14. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord.* 2013;15(1):1-44. PMID [23237061]

15. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2013;14(3):154-219. PMID [23480132]

16. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord.* 2005;7 Suppl 3:5-69. PMID [15952957]

17. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2011;378(9799):1306-15. PMID [21851976]

18. Ng F, Mammen OK, Wilting I, Sachs GS, Ferrier IN, Cassidy F, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord.* 2009;11(6):559-95. PMID [19689501]

19. Swann A, Bowden C, Calabrese J, Dilsaver S, Morris D. Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania. *Am J Psychiatry.* 1999;156(8):1264-6. PMID [10450271]

20. Tohen M1, Vieta E, Goodwin GM, Sun B, Amsterdam JD, Banov M, et al. Olanzapine *versus* divalproex versus placebo in the treatment of mild to moderate mania: a randomized, 12-week, double-blind study. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(11):1776-89. PMID [19014751]

21. Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(4):442-55. PMID [17404121]

22. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Acute bipolar mania: a



systematic review and meta-analysis of cotherapy vs. monotherapy. *Acta Psychiatr Scand.* 2007;115(1):12-20. PMID [17201861]

23. Mukherjee S, Sackeim H, Schnur D. Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years' experience. *Am J Psychiatry.* 1994;151(2):169-76. PMID [8296883]

24. Calabrese J, Kimmel SE, Woyshville MJ, Rapport DJ, Faust CJ, Thompson PA, et al. Clozapine for treatment-refractory mania. *Am J Psychiatry.* 1996;153(6):759-64. PMID [8633686]

25. Machado-Vieira R, Soares JC, Lara DR, Luckenbaugh DA, Busnello JV, Marca G, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled 4-week study on the efficacy and safety of the purinergic agents allopurinol and dipyridamole adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(8):1237-45. PMID [18681754]

26. Vieta E, Locklear J, Günther O, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton ML, et al. Treatment options for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30(5):579-90. PMID [20814319]

27. Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry.* 2009;194(1):4-9. PMID [19118318]

28. Frye MA, Ha K, Kanba S, Kato T, McElroy SL, Özerdem A, et al. International consensus group on depression prevention in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(10):1295-310. PMID [22075097]

29. Sidor MM, MacQueen GM. An update on antidepressant use in bipolar depression. *Curr Psychiatry Rep.* 2012;14(6):696-704. PMID [23065437]

30. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med.* 2007;356(17):1711-22. PMID [17392295]

31. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry.* 2010;71(2):163-74. PMID [20122366]

32. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE Jr, et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry.* 2006;163:232-39. PMID [16449476]

33. Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults

in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). J Clin Psychiatry. 2010;71(2):150-62. PMID [20122369]

34. Silva MT, Zimmermann IR, Galvao TF, Pereira MG. Olanzapine plus fluoxetine for bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2013;146(3):310-8. PMID [23218251]

35. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013;346:f3646. PMID [23814104].

36. Calabrese J, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression: Lamictal 602 Study Group. J Clin Psychiatry. 1999;60(2):79-88. PMID [10084633]

37. Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Divalproex sodium *versus* placebo in the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2010;124(3):228-34. PMID [20044142]

38. Smith LA, Cornelius VR, Azorin JM, Perugi G, Vieta E, Young AH, et al. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2010;122(1-2):1-9. PMID [19926140]

39. Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, Kroger H, Hsu J, Sarma K, et al. Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry. 2014;171(2):160-8. PMID [24170180]

40. Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, Kroger H, Sarma K, Xu J, et al. Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry. 2014;171(2):169-77. PMID [24170221]

41. Virupaksha HS, Shashidhara B, Thirthalli J, Kumar CN, Gangadhar BN. Comparison of electroconvulsive therapy (ECT) with or without anti-epileptic drugs in bipolar disorder. J Affect Disord. 2010;127(1-3):66-70. PMID [20557948]

42. El-Mallakh RS, Salem MR, Chopra A, Mickus GJ, Penagaluri P, Movva R. A blinded, randomized comparison of immediate-release and extended-release carbamazepine capsules in manic and depressed bipolar subjects. Ann Clin Psychiatry. 2010;22(1):3-8. PMID [20196977]

43. Tohen M, McDonnell DP, Case M, Kanba S, Ha K, Fang YR, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in patients with bipolar I depression. BRJ Psychiatry. 2012;201(5):376-82. PMID [22918966]

44. Berk M, Dean O, Cotton SM, Gama CS, Kapczinski F, Fernandes BS, et al. The

efficacy of N-acetylcysteine as an adjunctive treatment in bipolar depression: an open label trial. *J Affect Disord.* 2011;135(1-3):389-94. PMID [21719110]

45. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S, et al. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(8):793-802. PMID [20679587]

46. Calabrese JR, Ketter TA, Youakim JM, Tiller JM, Yang R, Frye MA. Adjunctive armodafinil for major depressive episodes associated with bipolar I disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(10):1363-70. PMID [20673554]

47. Wu JC, Kelsoe JR, Schachat C, Bunney BG, DeModena A, Golshan S, et al. Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2009;66(3):298-301. PMID [19358978]

48. Popovic D, Reinares M, Goikolea JM, Bonnín CM, Gonzalez-Pinto A, Vieta E. Polarity index of pharmacological agents used for maintenance treatment of bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22(5):339-46. PMID [22000157]

49. Fountoulakis KN, Kontis D, Gonda X, Yatham LN. A systematic review of the evidence on the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2013;15(2):115-37. PMID [23437958]



# ESQUIZOFRENIA

- ▶ CLARISSA SEVERINO GAMA
- ▶ DAVID DE LUCENA
- ▶ MARIA INÊS LOBATO
- ▶ PAULO BELMONTE-DE-ABREU
- ▶ RAFFAEL MASSUDA
- ▶ VAUTO ALVES MENDES FILHO

A esquizofrenia é uma das mais graves doenças neuropsiquiátricas e atinge aproximadamente **1% da população mundial**. É considerada o principal transtorno psicótico, sendo característica da doença a presença de **sintomas positivos** (alucinações e delírios), **negativos** (avolição, alogia e embotamento afetivo), **cognitivos** e **afetivos**. Além de comprometer pacientes e familiares, esse transtorno representa um grande custo para toda a sociedade. No Brasil, a esquizofrenia ocupa cerca de 35% dos leitos psiquiátricos hospitalares. Está, ainda, no segundo lugar entre as primeiras consultas psiquiátricas ambulatoriais (14%) e no quinto lugar na manutenção de auxílio-doença. Estima-se que seu custo seja cerca de 2% dos gastos totais em saúde.<sup>1-3</sup>

O diagnóstico da esquizofrenia se dá após o início dos sintomas psicóticos, porém alguns sintomas relacionados à doença podem estar presentes antes do diagnóstico, fase chamada de **pródromo**. No momento, não existe prevenção específica para o transtorno. Diversos estudos têm sido realizados para identificação de indivíduos em alto risco e desenvolvimento de possíveis intervenções para prevenção, destacando-se a TCC, o uso de APs em baixa dose e o ácido graxo ômega-3. Embora os dados sobre a prevenção ainda não sejam conclusivos, algumas intervenções têm mostrado resultados promissores.<sup>4,5</sup>

Após o início dos sintomas e o estabelecimento do diagnóstico, o foco do tratamento deve ser a **remissão dos sintomas** e a **reabilitação ativa do paciente**. Embora não curativas, as substâncias neurolépticas ou APs se estabeleceram como o tratamento

primário para todos os estágios da doença. O uso continuado em doses ajustadas individualmente possibilita redução no tempo de hospitalização. Entretanto, apesar de essas substâncias significarem um grande avanço no tratamento da doença, sua taxa de resposta é de cerca de 70%. Esse fato tem estimulado a procura de novos APs e reafirmado a necessidade de associação de outras intervenções à farmacoterapia, como, por exemplo, os tratamentos psicossociais.<sup>6</sup>

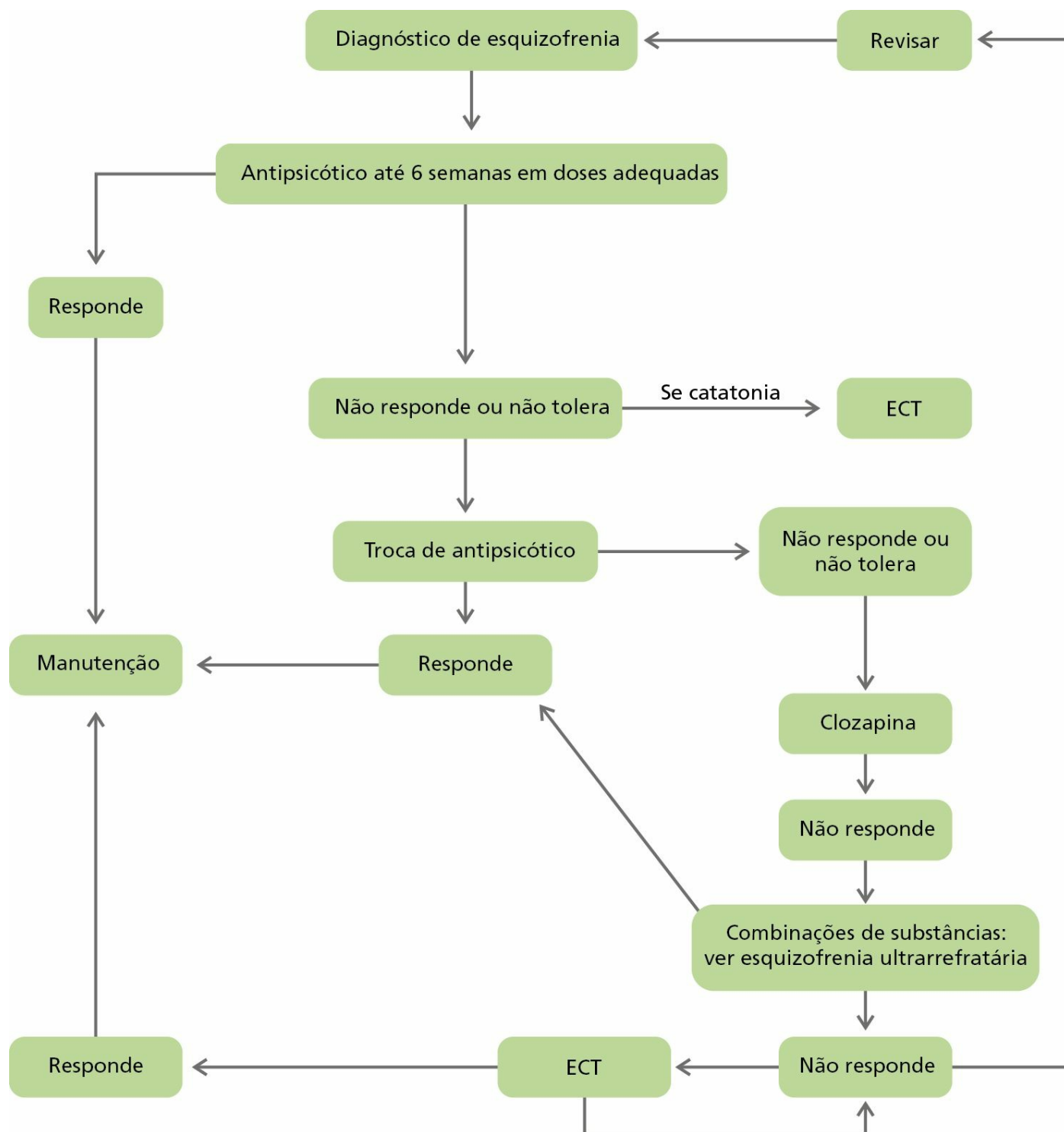
Existe atualmente um número bastante grande de APs, com diferentes perfis de efeitos colaterais, porém com potência semelhante quando usados em doses equivalentes. A clozapina apresenta eficácia superior à dos demais APs, evidenciada em diferentes metanálises, sendo indicada para casos refratários. Há, entretanto, diferenças individuais em relação à eficácia, à tolerância, ao custo e à interação com outras substâncias. Essas diferenças fazem a escolha da substância ser realizada dentro do contexto particular do médico e de seu paciente.<sup>6</sup>

No primeiro episódio psicótico, há uma tendência maior para o desenvolvimento de ECEs. Por esse motivo, sugere-se uma dose menor comparada às doses de tratamento de pacientes em fases mais crônicas. Mesmo controversas, algumas diretrizes discutem a descontinuação de APs após um período de tratamento em pacientes em primeiro episódio.<sup>6,7</sup>

## PASSOS DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE EPISÓDIOS AGUDOS

1. monoterapia com APs;
2. ajuste da dose – verificar adesão;
3. troca de AP (pelo menos 2 substâncias com adesão, dose e tempo adequados);
4. clozapina (ver diretrizes para o uso);
5. combinação com outras substâncias (ver Esquizofrenia ultrarrefratária);
6. ECT.

Para uma melhor visualização desses passos, observe o algoritmo apresentado na Figura 1.



**FIGURA 1 ► ALGORITMO PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA ESQUIZOFRENIA**

**Fonte:** Com base em Elkis e Meltzer.<sup>47</sup>

### **MONOTERAPIA COM ANTIPSICÓTICOS (EXCETO CLOZAPINA)**

Uma vez que existe, até o momento, evidência de que os APs são igualmente eficazes

em doses equivalentes, qualquer uma dessas substâncias pode ser usada inicialmente em episódios agudos da doença. Qualquer AP pode ser a primeira escolha para o tratamento da fase aguda, por serem reconhecidamente eficazes. No entanto, a intolerância aos efeitos colaterais, assim como a resistência dos pacientes a alguns medicamentos, podem limitar seu uso. Entre os APs, encontramos substâncias de alta, média e baixa potência. Em idosos e em pacientes debilitados, os APs de baixa potência não são a primeira escolha, devido aos seus efeitos anticolinérgicos e à consequente toxicidade. Vale ressaltar que APAs como risperidona e olanzapina tiveram os custos reduzidos nos últimos anos, sendo escolhas viáveis por terem menos efeitos colaterais agudos.

Os APs tradicionalmente considerados de segunda geração presentes no mercado atual são: clozapina, risperidona, olanzapina, ziprasidona, quetiapina, amisulprida, aripiprazol, paliperidona e asenapina. Porém, por suas diferenças, os APSGs não se constituem em um grupo homogêneo de substâncias, devendo ser tratados individualmente. Por essa razão, discute-se se não seria mais recomendado o abandono dessa classificação e, em vez disso, considerar as substâncias de acordo com seu perfil de efeitos adversos.<sup>6,8</sup>

A clozapina, em algumas situações especiais, pode ser indicada como substância de primeira ou segunda escolha, e não apenas em casos refratários. Considera-se em situações como RS, discinesia ou distonia tardia.<sup>9</sup>

## CRITÉRIOS DE PREFERÊNCIA

Como não existem diferenças quanto à eficácia dos diferentes APs, com exceção da clozapina, a preferência por um ou por outro poderá ser embasada nos critérios:<sup>6,8,9</sup>

1. resposta **prévia** (melhor preditor de resposta);
2. perfil de efeitos **colaterais** (p. ex., usar APs mais sedativos nos pacientes agitados);
3. **preferência** do paciente;
4. grau de **adesão** ao tratamento;
5. **intolerância** aos efeitos adversos (ECEs);
6. **doenças** físicas ou problemas físicos associados (p. ex., em pacientes com convulsões, deve-se evitar o uso de AP de baixa potência e clozapina);
7. mulheres com **alterações** na duração do ciclo **menstrual** ou **amenorreia**: indicação de AP que tenha menor probabilidade de aumento de prolactina;
8. em **idosos**, evitar AP com muitos efeitos anticolinérgicos;
9. em caso de pacientes com fatores de **risco para diabetes**, **obesidade**, **idade superior a 50 anos**, **sedentarismo**, **tabagismo**, **hipertensão**, **hiperglicemia**,

**hipertrigliceridemia** ou doença **coronariana**, ter cautela no uso de AP que possa precipitar síndrome metabólica;

10. em pacientes com **cardiopatias**: ter cautela no uso de AP de baixa potência e no uso dos que aumentam o intervalo QT;
11. na **gravidez**, tenta-se evitar o uso de AP no primeiro trimestre; se for necessário, recomenda-se o uso de **haloperidol**. Apesar da possibilidade de induzir ECEs no recém-nascido, os APs de alta potência são preferíveis na gestação, por minimizarem os efeitos adversos maternos anticolinérgicos, anti-histamínicos e hipotensores.<sup>9</sup>

## FORMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Os APs são geralmente administrados por VO, levando-se em conta o perfil farmacocinético e farmacodinâmico de cada medicamento. Em geral, as doses maiores são administradas à noite, para uma tolerância maior aos efeitos colaterais.

Em pacientes muito agitados ou agressivos, inicialmente se faz necessário o uso de APs por via IM. Apenas alguns APs encontram-se disponíveis nessa forma de apresentação (haloperidol, clorpromazina, levomepromazina, droperidol, zuclopentixol, ziprasidona, olanzapina). O uso de APs IV é desaconselhado.

Os APs **podem demorar até 6 semanas** para produzir algum efeito. Deve-se aguardar esse período, em uso de doses efetivas, para se chegar a uma conclusão quanto à resposta.<sup>9</sup>

## AUMENTO DA DOSE

Quando ocorre **resposta parcial** a um AP **após o uso por 6 semanas em doses médias**, pode-se tentar **eleva sua dose** até os níveis máximos permitidos e tolerados e mantê-la **por mais 2 semanas**, com reavaliação depois desse período. Alguns pacientes poderão responder a essa estratégia, que dependerá também da aceitação e da tolerância aos efeitos colaterais.<sup>6</sup>

## TROCA DE ANTIPSICÓTICO

Como critério de resposta ao AP, pode-se utilizar diferentes escalas clínicas (CGI, PANSS, SANS e BPRS). A BPRS tem as vantagens de alta confiabilidade, facilidade de aplicação e baixo tempo de aplicação, especialmente a forma ancorada em descrições clínicas acrescidas a perguntas-guia. No caso, se o paciente **não obteve melhora de pelo menos 30% na BPRS com dose adequada de AP**, **ou** se o paciente não tolerar o uso de APs em função da ocorrência de efeitos colaterais muito intensos,



pode-se considerar a alternativa de substituição da medicação. A escolha deve ser feita com base na especificidade de cada AP e em seu perfil de efeitos colaterais.<sup>6,9</sup>

## TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

A esquizofrenia, em **mais de 75% dos casos**, evolui para a **cronicidade**, e quando tem essa evolução deve ter uso contínuo de APs. Após 6 a 8 meses de tratamento apropriado, com boa resposta, pode-se cogitar redução da dose do medicamento ou o uso de APs na forma de depósito, o *depot* (liberação prolongada). O uso de medicamento *depot* também é uma boa opção para pacientes com baixa adesão ao tratamento. Uma vantagem adicional dessa forma de administração é a manutenção de doses séricas mais estáveis. Os APs sob forma *depot* disponíveis no mercado são o decanoato de **haloperidol**, o enantato de **flufenazina**, o éster palmítico de **pipotiazina** e o decanoato de **zuclopentixol**, a **risperidona** e a **paliperidona**.<sup>6</sup>

## CLOZAPINA

Em diversos estudos, a clozapina se mostrou **mais eficaz que qualquer um dos APs** em pacientes refratários. O conceito de refratariedade requer o **uso de 2 APs em dose terapêutica por 6 semanas, sem redução satisfatória da sintomatologia (30% ou mais de escores da BPRS)**. Se o paciente preenche esses critérios, pode ser diagnosticado como refratário, com indicação de uso de clozapina. Outras possíveis indicações de uso da clozapina são em pacientes com **discinesia ou distonia tardia** e em pacientes com **persistentes pensamentos e comportamentos suicidas**. Apesar de sua elevada eficácia, muitos psiquiatras usam a clozapina com parcimônia, devido aos seus possíveis, embora raros, efeitos **colaterais hematológicos (pancitopenia e agranulocitose)**.<sup>6-9</sup>

## SINTOMAS NEGATIVOS

O tratamento dos sintomas negativos da esquizofrenia tem-se mostrado um grande desafio para a prática clínica, tendo em vista a pobreza de opções terapêuticas eficazes.<sup>10</sup> É consenso que o uso de **APPGs não é recomendado para pacientes com predominância de sintomas negativos**.<sup>6</sup>

O primeiro passo ante o paciente com sintomas negativos é **avaliar** se estes são secundários a sintomas positivos (p. ex., paciente que não quer sair de casa por um delírio paranoide), a ECEs (como bradicinesia) ou a depressão comórbida. Para avaliação dos sintomas depressivos, recomenda-se o uso de escalas objetivas, como a **Escala Calgary de Depressão para Esquizofrenia**. Uma pontuação maior que 6 nessa escala tem boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de TDM.<sup>6,11,12</sup>

Se os sintomas negativos forem secundários a sintomas positivos, recomenda-se a

otimização de dose do AP em uso. Se houver ocorrência de ECEs relacionados ao tratamento com medicação AP, adicionar anticolinérgico (p. ex., biperideno ou triexifenidil) ou trocar para um dos APSGs. Quando sintomas depressivos são evidenciados, pode-se trocar para um APSGs ou adicionar um antidepressivo de qualquer classe ao tratamento, sendo a mirtazapina o medicamento que apresenta melhor evidência clínica no momento.<sup>6,12-14</sup>

Em pacientes que primariamente apresentam predominância de sintomas negativos sobre os positivos, é recomendado o uso de um APSG. Destes, os que têm melhor evidência de eficácia são a amisulprida, em baixas doses (50-300 mg/dia), e a olanzapina.<sup>6,12,13</sup>

Caso ocorram sintomas negativos residuais após controle de sintomatologia positiva, recomenda-se trocar o medicamento em uso por um APSG. Caso o paciente já esteja usando um fármaco dessa classe, trocar para outro do mesmo grupo. Se não ocorrer melhora, a clozapina deve ser considerada, devido a sua eficácia em pacientes refratários.<sup>6,10,12</sup>

## ESQUIZOFRENIA ULTRARREFRATÁRIA

A clozapina mostrou-se benéfica em pacientes cujos sintomas são resistentes ao tratamento com outros APs. Entretanto, de 40 até 70% dos pacientes tratados com clozapina apresentaram uma resposta parcial.<sup>15</sup> Com isso, surgiu o conceito de esquizofrenia ultrarrefratária, ou super-refratária, para denominar o grupo de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia que têm uma resposta parcial à clozapina.

Os esforços no tratamento desses pacientes concentram-se em uma variedade de estratégias, incluindo medicamentos e ECT. Fatores que possam comprometer a resposta à clozapina devem primeiro ser excluídos, como abuso de drogas ilícitas, interações medicamentosas, fármacos de qualidade duvidosa e má adesão ao tratamento.

Todas as experiências de tratamento adjuvante à clozapina devem ser guiadas por evidências clínicas existentes e por um plano terapêutico que incorpore uma compreensão clara dos sintomas residuais.

São opções de tratamento para esquizofrenia ultrarrefratária:

- **ASSOCIAÇÃO DE OUTRO ANTIPSICÓTICO** A melhor evidência para potencialização do AP em não respondedores à clozapina vem de ECRs controlados por placebo com os seguintes fármacos: amisulprida, risperidona, aripiprazol e

**ziprasidona** (todos em doses plenas), **adicionados à clozapina**. Essas associações foram benéficas do ponto de vista clínico ambulatorial para grande parte dos pacientes, embora com relatos de piora dos sintomas cognitivos, aumento do risco de arritmias cardíacas e síndrome metabólica.<sup>16-18</sup>

Em todos os estudos, houve melhora clinicamente significativa dos sintomas positivos, embora com pouca ou nenhuma resposta nos sintomas negativos. No Brasil, há relatos empíricos de uso combinado de haloperidol, pimozida e zuclopentixol, com benefícios em casos isolados.<sup>19-24</sup>

- **ASSOCIAÇÃO DE ESTABILIZADORES DO HUMOR** Existem evidências de resposta e melhora sintomática em pacientes usando associações de clozapina com lítio ou clozapina com AVP, embora o aparecimento de efeitos colaterais significativos, como neurotoxicidade, aplasia medular, sedação excessiva e SNM, seja notório em ambas as associações e deva ser prontamente identificado e assistido. Outra opção viável a pacientes refratários à clozapina é o uso associado de lamotrigina em doses terapêuticas, havendo evidências de melhora nos sintomas positivos, negativos e de ansiedade.<sup>25-34</sup>

- **ASSOCIAÇÃO COM ELETROCONVULSOTERAPIA E ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA** O uso concomitante de ECT e clozapina em pacientes ultrarrefratários tem-se mostrado efetivo, medida sustentada por diversos estudos clínicos. A recomendação é a de que esses pacientes recebam de **12 a 20 sessões em dias alternados**. A ECT de **manutenção (15-15, 21-21 dias)** também pode ser empregada. A **EMTr** parece ter efeitos terapêuticos principalmente quando empregada em **alucinações auditivas refratárias** às medicações.<sup>35,36</sup>

- **ASSOCIAÇÃO COM ANTIDEPRESSIVOS** A associação de antidepressivos e clozapina também é comum na prática clínica. Alguns estudos investigaram a fluvoxamina em doses altas, reportando resultados positivos. Sugere-se um mecanismo de potencialização farmacocinético, pois a fluvoxamina inibe a conversão de clozapina em norclozapina e, assim, aumenta os níveis plasmáticos de clozapina.<sup>37</sup> O tratamento complementar com **mirtazapina** parece ter efeito quando os **sintomas negativos e cognitivos** são proeminentes, enquanto não parece ser eficaz nos sintomas positivos. Outras opções de uso, também por elevação do nível sérico da clozapina, são a fluoxetina e a paroxetina. Essas associações muitas vezes têm resultados clínicos imprevisíveis, embora alguns pacientes possam se beneficiar. Em todos os casos, os pacientes que fazem uso dessas combinações devem ser cuidadosamente observados

para surgimento de *delirium* e convulsões.

- **ASSOCIAÇÃO COM AGENTES GLUTAMATÉRGICOS** A **memantina**, uma substância previamente aprovada para casos de transtorno neurocognitivo maior grave (demências), apresentou resposta clínica na dose de 20 mg/dia em associação com a clozapina sobre os sintomas positivos, negativos e cognitivos de pacientes ultrarretratáveis. Seu análogo **amantadina**, em doses entre 200 e 600 mg, mostrou-se útil em casos refratários associados a catatonia e sintomas negativos proeminentes. Outra substância utilizada com sucesso em associação com a clozapina para pacientes ultrarretratáveis com predominância de sintomas negativos é o antibiótico **minociclina**, em doses de 150 a 200 mg. O uso de glicina, D-serina, clicloserina e ampaquina apresentou resultados contraditórios, inclusive com piora de pacientes, não sendo recomendados no momento.<sup>38-41</sup>

- **OUTRAS ASSOCIAÇÕES E PESQUISAS FUTURAS** Com evidências cada vez mais claras do componente imunoinflamatório das doenças psiquiátricas, em que se observam distúrbios do metabolismo de fosfolipídeos, desequilíbrio inflamatório e oxidativo, novas estratégias têm sido utilizadas em casos ultrarretratáveis. São opções promissoras: celecoxib (200-400 mg), ômega-3 (4-6 g), pulsoterapia com nitroprussiato de sódio IV<sup>42</sup> e imunomoduladores experimentais.<sup>43</sup>

## ELETROCONVULSOTERAPIA

A ECT está indicada na intolerância ou na ausência de resposta à clozapina e também a pacientes catatônicos ou com componente de humor acentuado. A principal evidência de vantagem é no controle agudo de sintomas. Entretanto, a evidência de sua eficácia a médio e longo prazos segue incerta, pois são poucos os estudos com ECT de manutenção. A revisão sistemática de Tharyham e Adams evidencia que a ECT pode ser utilizada como adjuvante de medicamento AP para pacientes com resposta limitada ao uso de medicamento isolado.<sup>44</sup>

## MANEJO DE EFEITOS COLATERAIS

Quando ocorrem ECEs, associam-se substâncias anticolinérgicas. Ainda não há consenso sobre o uso inicial concomitante de medicamentos anticolinérgicos para tratar ECEs, provocados especialmente pelos APs de alta potência.

Mais especificamente, pode-se tomar as seguintes medidas:

1. Distonia aguda: antiparkinsoniano (**biperideno**: 4 mg por via IM). Após: manutenção com **2 a 4 mg/dia** de biperideno – VO.

2. Parkinsonismo (rigidez muscular, sinal de roda dentada nas articulações dos membros superiores, postura em bloco, máscara facial): adicionar um anticolinérgico ao AP (biperideno: 2-6 mg/dia; triexifenidil: 5-10 mg/dia). Em casos mais graves, que não respondem ao uso de antiparkinsoniano, recomenda-se troca para um APA.
3. Acatisia: recomenda-se a diminuição da dose do AP e a adição de  $\beta$ -bloqueadores, especialmente propranolol (30-120 mg/dia) ou BZDs.
4. SNM ou discinesia tardia: recomenda-se suspensão do AP e início de clozapina.
5. Insônia ou agitação: pode-se adicionar BZDs, que, além de reduzirem esses sintomas, podem diminuir a incidência de efeitos colaterais causados por doses altas de AP.
6. Ganho de peso e/ou síndrome metabólica: a mudança de AP para outro medicamento com perfil de menor potencial para ganho de peso e síndrome metabólica é indicada nesses casos. Mudanças de hábitos de vida e suporte nutricional também são indicados. O aparecimento desse efeito colateral está associado a maiores taxas de DCV, cerebrovascular e tromboembolismos venosos. Recentemente, alguns estudos com metformina têm sido realizados para tratamento da síndrome metabólica.<sup>10,45,46</sup>

Obs.: Mais informações sobre efeitos colaterais e seu manejo podem ser encontradas na Seção 3.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de existir como entidade nosológica há mais de um século, o tratamento da esquizofrenia não evoluiu muito desde a descoberta da clorpromazina, ficando muito aquém do que a psiquiatria gostaria de oferecer aos pacientes. Espera-se que com o melhor entendimento da fisiopatologia desse transtorno surjam novas opções terapêuticas, para diminuir o grande sofrimento e o prejuízo socioeconômico que o transtorno causa.

## REFERÊNCIAS

1. Mari JJ, Leitão RJ. A epidemiologia da esquizofrenia. Rev Bras Psiquiatr. 2000;22 Suppl 1:15-7.
2. Candiago RH, Abreu PB. Uso do Datasus para avaliação dos padrões das internações psiquiátricas, Rio Grande do Sul. Rev Saude Publica. 2007;41(5):821-9. PMID [17923904]

3. Stilo SA, Murray RM. The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(3):305-15. PMID [20954427]
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 2000. 943 p.
5. Kaur T, Cadenhead, KS. Treatment implications of the schizophrenia prodrome. *Curr Top Behav Neurosci*. 2010;4:97-121. PMID [21312398]
6. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry*. 2012;13(5):318-78. PMID [22834451]
7. Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Mimura M. Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: a systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res*. 2012;134(2-3):219-25. PMID [2154594]
8. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951-62. PMID [23810019]
9. Picon PD, Gadelha MIP, Alexandre, RF, editores. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: esquizofrenia: Portaria SAS/MS nº 364, de 9 de abril de 2013. In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. 2. ed. Vol. 2. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. p. 321-61.
10. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull*. 2010;36(1):71-93. PMID [19955390]
11. Bressan RA, Chaves AC, Shirakawa I, de Mari J. Validity study of the Brazilian version of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia. *Schizophr Res*. 1998;32(1):41-9. PMID [9690333]
12. Leucht S, Heres S, Kissling W, Davis JM. Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(2):269-84. PMID [21208500]
13. Berk M, Gama CS, Sundram S, Hustig H, Koopowitz L, D'Souza R, et al. Mirtazapine add-on therapy in the treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics: a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Hum Psychopharmacol*. 2009;24(3):233-8. PMID [19330802]
14. Berk M, Ichim C, Brook S. Efficacy of mirtazapine add on therapy to haloperidol in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia: a double-blind randomized

placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2001;16(2):87-92. PMID [11236073]

15. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(9):789-96. PMID [3046553]

16. Shiloh R1, Zemishlany Z, Aizenberg D, Radwan M, Schwartz B, Dorfman-Etrog P, et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine: a double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*. 1997;171:569-73. PMID [9519099]

17. Friedman J, Ault K, Powchik P. Pimozide augmentation for the treatment of schizophrenic patients who are partial responders to clozapine. *Biol Psychiatry*. 1997;42(6):522-3. PMID [9285089]

18. Rajarethinam R, Gilani S, Tancer M, DeQuardo J. Augmentation of clozapine partial responders with conventional antipsychotics. *Schizophr Res*. 2003;60(1):97-8. PMID [12505145]

19. Flynn SW, Altman S, MacEwan GW, Black LL, Greenidge LL, Honer WG. Prolongation of clozapine-induced granulocytopenia associated with olanzapine. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17(6):494-5. PMID [9408818]

20. George S, Cowan C. Effectiveness of amisulpride augmentation of clozapine in a non-responder to either drug alone: a case report. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;111(2):163. PMID [15667440]

21. Henderson DC, Goff DC. Risperidone as an adjunct to clozapine therapy in chronic schizophrenics. *J Clin Psychiatry*. 1996;57(9):395-7. PMID [9746446]

22. Kaye NS. Ziprasidone augmentation of clozapine in 11 patients. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(2):215-6. PMID [12633133]

23. Munro J, Matthiasson P, Osborne S, Travis M, Purcell S, Cobb AM, et al. Amisulpride augmentation of clozapine: an open non-randomized study in patients with schizophrenia partially responsive to clozapine. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;110(4):292-8. PMID [15352931]

24. Gupta S, Sonnenberg SJ, Frank B. Olanzapine augmentation of clozapine. *Ann Clin Psychiatry*. 1998;10(3):113-5. PMID [9781474]

25. Pope HG Jr, Cole JO, Choras PT, Fulwiler CE. Apparent neuroleptic malignant syndrome with clozapine and lithium. *J Nerv Ment Dis*. 1986;174(8): 493-5. PMID [3090198]

26. Kando JC, Tohen M, Castillo J, Centorrino F. Concurrent use of clozapine and

valproate in affective and psychotic disorders. *J Clin Psychiatry*. 1994;55(6):255-7. PMID [8071281]

27. Costello LE, Suppes T. A clinically significant interaction between clozapine and valproate. *J Clin Psychopharmacol*. 1995;15(2):139-141. PMID [7782488]

28. Peterson GA, Byrd SL. Diabetic ketoacidosis from clozapine and lithium cotreatment. *Am J Psychiatry*. 1996;153(5):737-8. PMID [8615434]

29. Suppes T, Rush AJ. Medication optimization during clozapine treatment. *J Clin Psychiatry*. 1996;57(7):307-8. PMID [8666574]

30. Wirshing WC, Ames D, Bisheff S, Pierre JM, Mendoza A, Sun A. Hepatic encephalopathy associated with combined clozapine and divalproex sodium treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17(2):120-1. PMID [10950478]

31. Pantelis C, Adesanya A. Increased risk of neutropaenia and agranulocytosis with sodium valproate used adjunctively with clozapine. *Aust N Z J Psychiatry*. 2001;35(4):544-5. PMID [11531743]

32. Madeb R, Hirschmann S, Kurs R, Turkie A, Modai I. Combined clozapine and valproic acid treatment-induced agranulocytosis. *Eur Psychiatry*. 2002;17(4):238-9. PMID [12231274]

33. Small JG, Klapper MH, Malloy FW, Steadman TM. Tolerability and efficacy of clozapine combined with lithium in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(3):223-8. PMID [12826983]

34. Hofer A, Fleischhacker WW, Hummer M. Worsening of psychosis after replacement of adjunctive valproate with topiramate in a schizophrenia patient. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(10):1267-8. PMID [14658980]

35. Kupchik M, Spivak B, Mester R, Reznik I, Gonen N, Weizman A, et al. Combined electroconvulsive-clozapine therapy. *Clin Neuropharmacol*. 2000;23(1):14-6. PMID [10682225]

36. Kho KH, Blansjaar BA, de Vries S, Babuskova D, Zwinderman AH, Linszen DH. Electroconvulsive therapy for the treatment of clozapine nonresponders suffering from schizophrenia: an open label study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004;254(6):372-9. PMID [15538604]

37. Légaré N, Grégoire CA, De Benedictis L, Dumais A. Increasing the clozapine: norclozapine ratio with coadministration of fluvoxamine to enhance efficacy and minimize side effects of clozapine therapy. *Med Hypotheses*. 2013;80(6):689-91. PMID [23490199]

38. Chaves C, Marque CR, Trzesniak C, Machado de Sousa JP, Zuardi AW, Crippa JA,



et al. Glutamate-N-methyl-D-aspartate receptor modulation and minocycline for the treatment of patients with schizophrenia: an update. *Braz J Med Biol Res.* 2009;42(11):1002-14. PMID [19855900]

39. de Lucena D, Fernandes BS, Berk M, Dodd S, Medeiros DW, Pedrini M, et al. Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to clozapine. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(10):1416-23. PMID [19906345]

40. de Lucena D, Fernandes BS, Kunz M, Fries GR, Stertz L, Aguiar B, et al. Lack of association between serum brain-derived neurotrophic factor levels and improvement of schizophrenia symptoms in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of memantine as adjunctive therapy to clozapine. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(1): 91-2. PMID [20129011]

41. Levkovitz Y, Mendlovich S, Riwkes S, Braw Y, Levkovitch-Verbin H, Gal G, et al. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(2):138-49. PMID [19895780]

42. Hallak JE1, Maia-de-Oliveira JP, Abrao J, Evora PR, Zuardi AW, Crippa JA, et al. Rapid improvement of acute schizophrenia symptoms after intravenous sodium nitroprusside: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(7):668-76. PMID [23699763]

43. Bernstein HG1, Keilhoff G, Steiner J, Dobrowolny H, Bogerts B. Nitric oxide and schizophrenia: present knowledge and emerging concepts of therapy. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2011;10(7):792-807. PMID [21999729]

44. Tharyan P1, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD000076. PMID [12076380]

45. Jarskog LF, Hamer RM, Catellier DJ, Stewart DD, Lavange L, Ray N, et al. Metformin for weight loss and metabolic control in overweight outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry.* 2013;170(9):1032-40. PMID [23846733]

46. Tiihonen J, Lönqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet.* 2009;374(9690):620-7. PMID [19595447]

47. Elkis H, Meltzer HY. Refractory schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29 Supl 2 :S-41-7 [capturado em 25 maio 2015]. Disponível em: <http://www.scielo.br>



# TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO

- ▶ **ARISTIDES VOLPATO CORDIOLI**
- ▶ **MARCELO BASSO DE SOUSA**
- ▶ **LUCAS LOVATO**
- ▶ **YGOR ARZENO FERRÃO**

A farmacoterapia e a TCC de exposição e prevenção de resposta são considerados os tratamentos de primeira linha para o TOC. Os medicamentos que demonstraram eficácia terapêutica no TOC foram os antidepressivos que inibem a recaptação da serotonina: a clomipramina e os ISRSs. Atualmente, estuda-se a influência de outros neurotransmissores nos sintomas obsessivos, como dopamina, noradrenalina e glutamato, porém dados mais consistentes sobre a eficácia/efetividade de medicamentos que atuem em circuitos que utilizam essas substâncias ainda estão em desenvolvimento. O fato é que o TOC tende a tornar-se uma doença da vida inteira se não tratado, mas, sendo reconhecido e abordado precocemente, é possível que se possa evitar os prejuízos de sua gravidade e cronicidade.

Os fármacos IRSs são eficazes em adultos, com um tamanho de efeito grande (0,91), mas infelizmente a maioria dos pacientes considerados respondedores nos ensaios clínicos continua apresentando sintomas residuais mesmo após uso dos medicamentos. A farmacoterapia é a abordagem preferida naquelas situações em que existem comorbidades associadas ao TOC (p. ex., depressão, TP, TAG), quando os sintomas obsessivo-compulsivos são muito graves ou, ainda, quando o paciente apresenta pouco ou nenhum *insight* sobre o transtorno, quando predominam convicções muito intensas e cristalizadas sobre o conteúdo das obsessões, bem como sobre a necessidade de realizar os rituais aos quais não resiste de modo algum. Ainda é a opção preferencial e talvez a única alternativa viável quando o paciente não adere aos exercícios de exposição e prevenção de resposta da TCC.

A farmacoterapia tem como principais vantagens sua fácil utilização e ampla disponibilidade, pois os médicos estão capacitados a prescrever até mesmo em contextos de poucos recursos, como em postos de saúde, onde em geral a TCC não é disponibilizada. Deve-se destacar, ainda, que o custo dos medicamentos diminuiu, e alguns deles estão disponíveis na rede pública.

Efeitos adversos, geralmente dose-dependentes e muitas vezes intoleráveis (problemas sexuais, sonolência, cefaleia, sintomas gastrintestinais), e não aceitação por parte de determinados pacientes são as principais desvantagens dos antiobsessivos. Seu uso eventualmente pode estar desaconselhado, como em gestantes ou em pacientes com TB, quando pode provocar viradas maníacas. A maior dificuldade, entretanto, é a resposta apenas parcial que se observa na maioria das vezes, obtendo-se remissão completa em apenas cerca de 20% dos casos. Também são comuns as recaídas após a suspensão. A eficácia dos antiobsessivos também fica comprometida quando há comorbidades como tiques, transtorno de Tourette, psicoses, transtornos da personalidade ou TB.

A TCC é também uma opção com eficácia comprovada no tratamento do TOC e a alternativa preferencial quando existem contraindicações para o uso de medicamentos, ou quando os resultados da farmacoterapia forem insatisfatórios. Mesmo nesses casos pode haver boa resposta à terapia.

A TCC pode ser a escolha preferencial quando: 1) o paciente não aceita utilizar medicamentos; 2) predominam compulsões de lavagem, verificações, repetições ou comportamentos evitativos que respondem bem à TCC e não tão bem aos fármacos; 3) os sintomas não são demasiadamente graves ou tão incapacitantes que impeçam a realização das tarefas de exposição e prevenção de rituais; 4) inexistem comorbidades graves associadas (depressão, ansiedade intensa, tiques, TB, psicoses, retardo mental); 5) o paciente tem algum ou um bom nível de *insight*, está motivado a realizar a TCC e tem condições de tolerar aumentos passageiros da ansiedade que ocorrem durante a realização dos exercícios de exposição e prevenção de rituais; e 6) existe um terapeuta com experiência em TCC do TOC. Como regra, recomenda-se que, sempre que possível, no tratamento do TOC, os medicamentos antiobsessivos sejam associados à TCC.<sup>1</sup>

## A FARMACOTERAPIA DO TOC

A farmacoterapia propriamente dita deve ser precedida pela psicoeducação do paciente e de seus familiares sobre o uso dos medicamentos no TOC. É importante educar pacientes e familiares sobre as chances de resposta e os benefícios pretendidos, bem como antecipar os efeitos colaterais de cada medicamento e as estratégias para

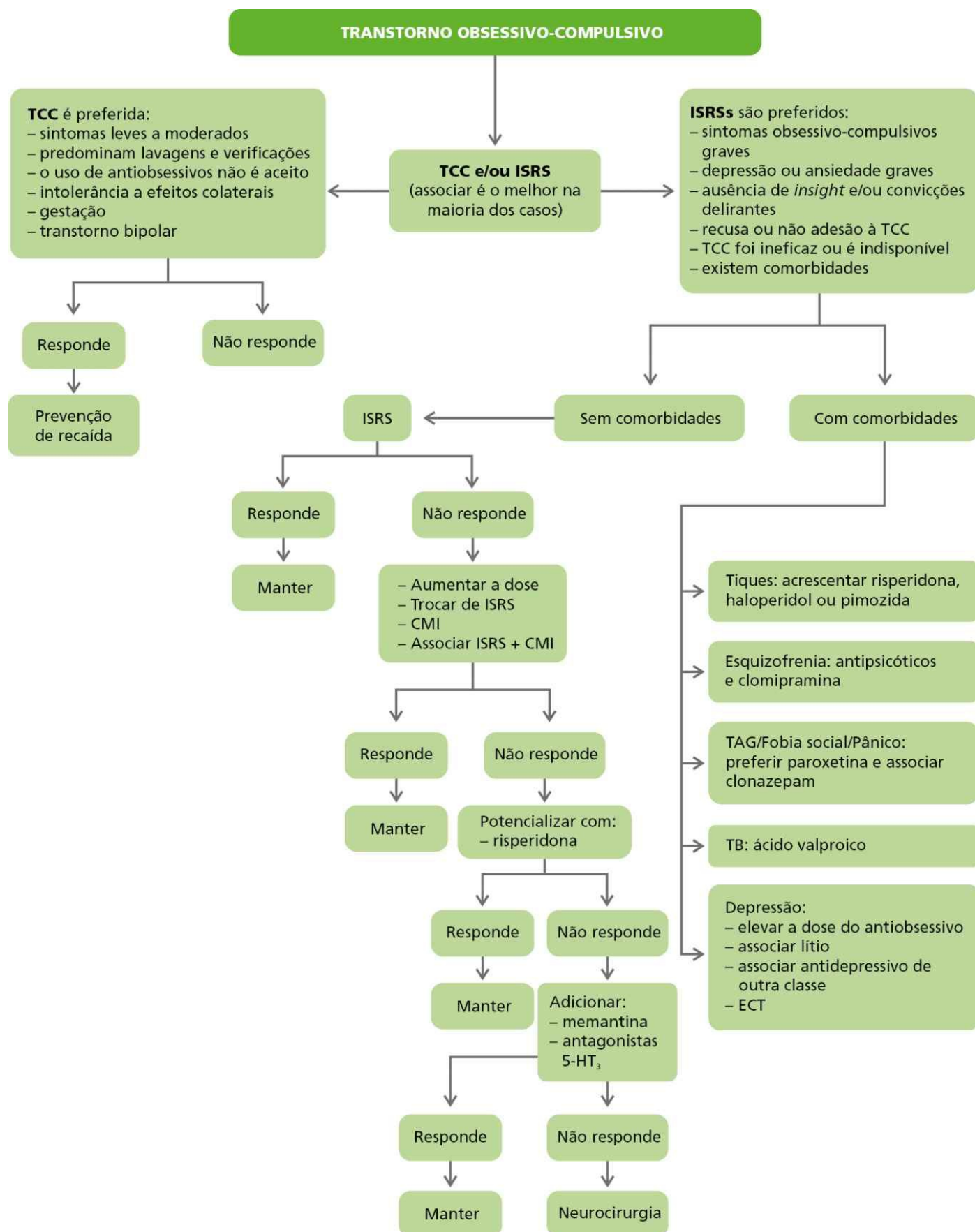
minimizá-los. Além disso, também é crucial falar sobre o tempo que pode demorar o início e a obtenção da resposta plena, para que o paciente aceite seu uso, e para influenciar positivamente os resultados do tratamento.

Nunca é demais ressaltar a importância de uma boa avaliação do paciente, da clareza do diagnóstico de TOC e das comorbidades, e do levantamento detalhado dos tratamentos já realizados, resultados obtidos e dificuldades encontradas. Se o paciente aceitou iniciar o tratamento, deve-se solicitar que faça uma lista dos sintomas (recomendamos utilizar a [Lista de Sintomas do TOC](#): instrumento autoaplicável que pode ser preenchido em casa). O médico deve, ainda, avaliar sua [gravidade por meio da Y-BOCS](#). A Y-BOCS pode ser aplicada mensalmente, e a lista de sintomas deve ser revisada periodicamente para avaliar a resposta ao tratamento. Normalmente, os estudos consideram como resposta uma redução dos sintomas de pelo menos 25 a 35% em relação à Y-BOCS basal. Entretanto, mesmo esses níveis de redução podem estar distantes da melhora desejável, pois, embora seja considerado como tendo respondido ao tratamento, o paciente pode continuar apresentando sofrimento ou interferência em suas rotinas diárias e relacionamentos interpessoais, devendo o profissional utilizar outros critérios clinicamente mais relevantes. Eliminar por completo os sintomas deve ser sempre o objetivo do tratamento, pois a existência de sintomas residuais após o término do tratamento é um fator de risco para recaídas.

## ALGORITMO PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO TOC (FIG. 1)

Diversos autores<sup>1-12</sup> têm proposto algoritmos para o tratamento farmacológico do TOC, os quais, de maneira geral, seguem os seguintes passos:

1. monoterapia com ISRSs;
2. aumento da dose do medicamento em uso;
3. troca do ISRS por outro ISRS;
4. troca do ISRS por clomipramina;
5. associação de clomipramina com ISRS;
6. potencialização com APs;
7. outras estratégias de potencialização;
8. neurocirurgia.



**FIGURA 1 ► ALGORITMO PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO**

## **TOC**

TCC = terapia cognitivo-comportamental; ISRS = inibidor seletivo da recaptação da serotonina; TB = transtorno bipolar; TAG = transtorno de ansiedade generalizada; CMI = clomipramina.

## **MONOTERAPIA COM CLOMIPRAMINA OU ISRSS**

### **ESCOLHA DO MEDICAMENTO**

A clomipramina e os ISRSs são considerados os medicamentos de primeira linha no tratamento farmacológico do TOC. As metanálises apontam para uma leve superioridade da primeira quanto à eficácia, o que não se mantém em estudos controlados que comparam um fármaco em relação a outro.<sup>13,14</sup> Entretanto, os ISRSs apresentam um perfil de efeitos colaterais mais favorável, razão pela qual são, em geral, a primeira escolha no início do tratamento.

Os estudos também não comprovaram diferença de eficácia entre os distintos ISRSs, mas alguns pacientes podem responder melhor a um medicamento do que a outro. O antiobsessivo a ser escolhido dependerá, em primeiro lugar, dos medicamentos usados anteriormente, levando-se em conta a resposta e a tolerância aos efeitos colaterais apresentados. Se no passado um determinado fármaco já fora utilizado, houve boa resposta e foi bem tolerado, poderá ser o preferido. Também deve-se levar em conta o perfil de efeitos colaterais e de interações que eventualmente podem tornar um ou outro medicamento preferencial (p. ex., a paroxetina tende a ocasionar maior ganho de peso e deve ser evitada em pacientes obesos; já a fluoxetina tem um perfil complexo de interações, devendo ser evitada em pessoas que usam muitos fármacos). Outra questão a ser levantada, caso o medicamento não tenha sido eficaz em uso prévio, seria a dose e o tempo de uso, lembrando sempre que no TOC as doses em geral são maiores que as utilizadas na depressão, e a resposta ao tratamento pode ser mais demorada. Caso tenham sido utilizadas doses abaixo das recomendadas, ou por um tempo menor, e não tenham ocorrido reações adversas inconvenientes, pode-se propor retomar o mesmo fármaco e em doses maiores até o limite máximo e por mais tempo.

### **INÍCIO DO TRATAMENTO**

Inicia-se com uma dose baixa, particularmente quando o antiobsessivo escolhido for a clomipramina, aumentando-se as doses em função da tolerância do paciente aos efeitos colaterais, atingindo as doses médias em 4 a 5 semanas. Essas doses devem ser mantidas caso a resposta for favorável em até 8 ou 9 semanas.<sup>7</sup> Em comparação ao uso desses mesmos medicamentos no tratamento da depressão, as doses utilizadas no



tratamento do TOC tendem a ser mais elevadas (2-3 vezes), e a resposta tende a ser mais gradual e mais demorada. Caso tenham sido utilizadas doses abaixo das recomendadas, ou por um tempo menor, e não tenham ocorrido reações adversas inconvenientes, pode-se propor retomar o mesmo fármaco, em doses maiores até o limite máximo, e por mais tempo (Tab. 1).

**TABELA 1 ► ANTI OBSESSIVOS: DOSAGENS UTILIZADAS NO TRATAMENTO DO TOC<sup>11</sup>**

ISRS	DOSE INICIAL E DE AUMENTO (MG/DIA) <sup>A</sup>	DOSE MÉDIA (MG/DIA)	DOSE MÁXIMA RECOMENDADA (MG/DIA)	DOSE MÁXIMA PRESCRITA (MG/DIA) <sup>B</sup>
Citalopram	20	40-60	80	120
Clomipramina	25	100-250	250	300 <sup>c</sup>
Escitalopram	10	20	40	60
Fluoxetina	20	40-60	80	120
Fluvoxamina	50	100-200	200	300
Paroxetina	20	40-60	60	100
Sertralina <sup>d</sup>	50	200	200	400

<sup>a</sup> Alguns pacientes podem ter de iniciar com metade dessa dose para minimizar efeitos colaterais.

<sup>b</sup> Essas doses são algumas vezes utilizadas para metabolizadores rápidos ou para pacientes com boa tolerância e ausência de resposta com 8 ou mais semanas de dose máxima habitual.

<sup>c</sup> O nível sérico de clomipramina mais desmetilclomipramina 12 horas após a ingestão deve ser mantido abaixo de 500 ng/mL, para minimizar o risco de convulsões e de atraso na condução cardíaca.

<sup>d</sup> A sertralina é, entre os ISRSs, a única com maior absorção quando ingerida com alimentos.

## AUMENTO DA DOSE

A resposta aos antiobsessivos pode, entretanto, demorar mais de 12 semanas para atingir sua eficácia máxima. Caso a resposta seja insatisfatória, depois desse período, o próximo passo é o aumento da dose, passando-se a utilizar a dose máxima que o paciente puder tolerar dentro das doses utilizadas na prática. Altas doses de clomipramina ou ISRSs são indicadas quando o paciente responde parcialmente ou não responde ao tratamento e apresenta boa tolerância aos efeitos adversos, pois há evidências de uma taxa maior de resposta e de alívio dos sintomas. No entanto, deve-se prestar mais atenção a tais efeitos, particularmente à possibilidade de ocorrer síndrome serotoninérgica.

## PREDITORES DE RESPOSTA

Fatores associados a pouca ou nenhuma resposta aos fármacos no tratamento do TOC

incluem: obsessões de conteúdo religioso e sexual, acumulação compulsiva, *insight* pobre ou ausente, início precoce, sintomas muito graves e incapacitantes e altos níveis de acomodação da família aos sintomas do paciente. Estão, ainda, associados a pouca resposta de sintomas esquizotípicos, especialmente quando estiverem presentes alterações da sensopercepção, falta de coesão e altos níveis de disfunção familiar, além de elevados níveis de hostilidade e criticismo dos familiares em relação ao paciente.<sup>15</sup>

## **TERAPIA DE MANUTENÇÃO E RETIRADA DO FÁRMACO**

Para pacientes que têm um transtorno crônico e que apresentaram boa resposta usando apenas medicamento, este deve ser mantido por pelo menos 1 ano após o desaparecimento dos sintomas. Caso esses pacientes tenham realizado também terapia comportamental, manter o antiobsessivo por pelo menos 6 meses. Depois desse período, fazer a retirada de forma gradual, 25% do fármaco a cada 2 meses, para evitar a síndrome de retirada, comum com os ISRSs, com exceção da fluoxetina. Em pacientes que tiveram 3 ou 4 recaídas leves ou moderadas, ou 2 a 4 recaídas graves ou de longa duração, considerar a possibilidade de tratamento de manutenção por períodos maiores ou talvez por toda a vida.<sup>7</sup>

## **AUMENTO DA DOSE**

Muitos pacientes, após 2 meses de tratamento, não apresentam nenhuma resposta ou apresentam resposta parcial ou insignificante. March e colaboradores<sup>7</sup> recomendam, caso não haja nenhuma resposta em 4 a 8 semanas ou resposta parcial em 5 a 9 semanas, a realização de um segundo teste, elevando-se as doses para o máximo preconizado, até completar pelo menos 12 semanas antes de concluir que o paciente é refratário ao medicamento.

## **TROCA DE ISRS POR OUTRO ISRS OU PELA CLOMIPRAMINA**

Várias razões podem concorrer para o fracasso da farmacoterapia: diagnóstico incorreto (sintomas obsessivo-compulsivos podem estar presentes em muitos outros transtornos); ensaio clínico inadequado (duração muito curta, doses muito baixas, má absorção, metabolismo aumentado, reações adversas dificultando a adesão); presença de comorbidades (psicose; TB; transtornos da personalidade esquizotípica, *borderline*, evitativa; tiques associados); influência do ambiente familiar (intolerância aos sintomas dos pacientes, hostilidade e criticismo, reforço ao comportamento evitativo ou aos rituais por meio da acomodação familiar); heterogeneidade do TOC (diferentes apresentações clínicas/fenótipos, com ou sem tiques; secundário ou não a infecções



estreptocócicas; secundário ao uso de neurolépticos ou ao uso de outras substâncias; secundário a doenças clínicas, em especial doenças neurológicas).<sup>4</sup> Portanto, é fundamental esclarecer se o diagnóstico está correto, se não estão presentes outros transtornos psiquiátricos e se o ensaio clínico foi bem conduzido quanto a dose, adesão do paciente ao medicamento e uso pelo tempo necessário para se observar uma resposta.

Mesmo na ausência das situações descritas, é possível que a resposta seja insatisfatória. É possível, ainda, que os pacientes se adaptem melhor a um medicamento do que a outro. Portanto, para aqueles pacientes que não obtiveram nenhum benefício em um primeiro ensaio clínico (2 meses, nas doses médias, e mais 1 mês nas doses máximas recomendadas), sugere-se fazer um novo ensaio, com um segundo medicamento.<sup>4</sup> Calcula-se que 20% dos pacientes que não se beneficiam com um medicamento possam apresentar resposta favorável a uma segunda opção.<sup>8</sup> É especialmente interessante a troca de um ISRS pela clomipramina, e vice-versa, sempre que possível. Diversos autores<sup>5-7</sup> recomendam a realização de até 3 ensaios clínicos com 3 medicamentos distintos, devendo pelo menos um deles ser a clomipramina, para se considerar um paciente refratário.

Segundo uma revisão, apenas 15% dos pacientes permanecem não respondedores (refratários) após 5 esquemas sucessivos farmacológicos com ISRSs. Portanto, deve-se dar ênfase às terapêuticas de primeira escolha, pois apenas uma minoria dos pacientes necessitará das abordagens sequenciais.<sup>12</sup>

## **MANEJO DAS COMORBIDADES**

A presença de comorbidades é a regra em pacientes com TOC e obriga o médico a adotar algumas medidas adicionais, que fogem ao tratamento padrão. Nessa situação, algumas estratégias têm sido sugeridas:

1. ansiedade intensa: adicionar clonazepam (1-5 mg dia);
2. tiques ou Tourette: adicionar pimozida (1-6 mg/dia), haloperidol (0,25-6 mg/dia), risperidona (0,5-5 mg/dia), quetiapina (25-200 mg) ou olanzapina (2,5-10 mg);
3. depressão: adicionar lítio ou um antidepressivo noradrenérgico ou dopaminérgico (bupropiona, p. ex.) caso o paciente não melhore com o uso do antiobsessivo;
4. convicções quase delirantes sobre o conteúdo das obsessões, sintomas psicóticos, personalidade esquizotípica: adicionar risperidona, haloperidol ou aripiprazol;
5. pânico/fobia social, TAG: adicionar clonazepam;
6. transtorno dismórfico corporal: preferir os ISRSs;
7. bulimia nervosa: preferir fluoxetina ou adicionar topiramato;
8. IRC/ICC: usar ISRS;

9. TDAH: acrescentar metilfenidato;
10. TB: preferir TCC. Se não houver resposta satisfatória, usar estabilizadores do humor e/ou APs associados aos ISRSs. É necessário cautela devido ao risco potencial de viradas maníacas.

## ASSOCIAÇÃO DE CLOMIPRAMINA COM ISRS

Uma associação recomendada por consenso de especialistas e por 3 ensaios clínicos abertos no tratamento do TOC<sup>11</sup> é a da clomipramina com ISRS. A fluvoxamina é a que mais aumenta os níveis séricos da clomipramina, mas isso também ocorre com a paroxetina e a fluoxetina. Geralmente se inicia com o ISRS e, em seguida, adicionam-se doses baixas de clomipramina (25 mg), sempre monitorando os níveis séricos da clomipramina e da desmetilclomipramina para que fiquem abaixo de 500 ng/mL. Também deve-se monitorar a função cardíaca mediante a aferição da PA, do pulso e do ECG. O aumento das doses deve ser feito com muito cuidado, para evitar convulsões, síndrome serotoninérgica e intoxicações.<sup>4,11</sup>

## POTENCIALIZAÇÃO COM A ADIÇÃO DE OUTRAS CLASSES DE MEDICAMENTOS

Se, utilizando as estratégias anteriores – aumento da dose, troca de antiobsessivo ou associação de ISRS com clomipramina –, a resposta continuou sendo parcial, ou se houve ausência de resposta, o próximo passo sugerido por diversos autores é a associação com outros medicamentos, em especial os APs.<sup>4,12</sup>

### ANTIPSICÓTICOS

Poucos estudos avaliaram os APs como monoterapia no TOC, e a evidência disponível não apoia tal conduta.<sup>1,3</sup> Porém, a associação dos ISRSs ou da clomipramina com olanzapina, quetiapina, risperidona, haloperidol e aripiprazol tem sido pesquisada por meio de ECRs placebo-controlados, sendo evidenciadas taxas de resposta entre 40 e 55% dentro de 4 a 6 semanas. A adição de um AP é recomendável a pacientes que foram refratários a pelo menos um ISRS ou IRS em doses máximas toleradas durante 12 semanas ou cuja resposta foi insatisfatória. No entanto, 2 metanálises recentes indicaram que somente a risperidona (doses de 0,5-6 mg/dia) apresentou maior nível de evidência de efetividade em relação ao placebo.<sup>16,17</sup>

Pacientes com tiques, com história familiar de tiques e com sintomatologia mais grave parecem responder melhor quando APs são associados ao tratamento.

Cerca de um terço dos pacientes se beneficia da estratégia de associar APs aos ISRSs, de modo que, se após 4 a 6 semanas de potencialização não houver melhora, pouca diferença trará sua manutenção.<sup>18</sup> Já o uso dos APs, uma vez que tenha apresentado êxito, deve ser mantido, pois os pacientes tendem a apresentar piora dos sintomas com sua retirada, a maioria em um intervalo de 2 meses.<sup>19</sup>

## OUTRAS ESTRATÉGIAS

Serão descritas, a seguir, algumas outras estratégias que têm sido propostas para pacientes que não respondem ao tratamento habitual, mas para as quais ainda não existem evidências consistentes de eficácia, embora alguns estudos iniciais tenham apresentado resultados favoráveis.

### TRATAMENTOS COM POTENCIAL BENEFÍCIO DE POTENCIALIZAÇÃO

► **MEMANTINA** Dois estudos controlados por placebo, duplos-cegos, publicados recentemente evidenciaram a eficácia de se adicionar memantina (doses de 10-20 mg/dia) ao tratamento de pacientes com TOC moderado a grave ou refratário.<sup>20,21</sup>

#### ► **ANTAGONISTAS 5-HT<sub>3</sub>**

**Ondansetrona:** Um estudo controlado por placebo, duplo-cego, publicado recentemente evidenciou a eficácia de se adicionar ondansetrona (doses de 4 mg/dia) à fluoxetina no tratamento de pacientes com TOC.<sup>22</sup>

**Granisetron:** Um estudo controlado por placebo, duplo-cego, publicado recentemente evidenciou a eficácia de se adicionar granisetron (doses de 1 mg 2x/dia) à fluvoxamina no tratamento de pacientes com TOC moderado a grave.<sup>23</sup>

## NEUROCIRURGIA

A neurocirurgia é indicada a pacientes com sintomas muito graves há pelo menos 5 anos, seriamente incapacitados ou suicidas, que não se beneficiaram da farmacoterapia (3 ensaios clínicos com medicamentos distintos, sendo um deles a clomipramina, 2 ou mais estratégias de potencialização) e de pelo menos 20 horas de terapia comportamental.<sup>11,12</sup>

Ao menos 5 abordagens neurocirúrgicas no TOC refratário têm sido relatadas na literatura; todas elas envolvem uma lesão seletiva em uma ou mais partes do circuito córtico-estriado-tálamo-cortical.<sup>12</sup>

As taxas de melhora entre os estudos variam de 27 a 100%, mas até agora é impossível

precisar a técnica cirúrgica mais efetiva. Acredita-se, ainda, que pacientes que não responderam à TCC ou à farmacoterapia tornem-se responsivos depois da neurocirurgia. Os eventos adversos mais frequentes são convulsões transitórias, ganho de peso, fadiga, lentificação mental, apatia e irritabilidade.

Recentemente, técnicas inovadoras e um pouco menos invasivas têm sido desenvolvidas, como a capsulotomia anterior por faca de raios gama e a DBS.<sup>24</sup> Entretanto, sua eficácia em reduzir os sintomas do TOC, os pacientes que podem se beneficiar desses novos métodos e as possíveis sequelas após sua utilização são questões ainda em aberto.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A grande vantagem da farmacoterapia no TOC é sua facilidade de administração, que pode ser feita por qualquer médico que tenha familiaridade com o TOC, o que torna essa abordagem muito acessível, podendo beneficiar um grande número de pacientes. Seu maior limitador é a eficácia relativa, além dos efeitos adversos, que muitas vezes impedem sua utilização.

## REFERÊNCIAS

1. Abudy A, Juven-Wetzler A, Zohar J. Pharmacological management of treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *CNS Drugs*. 2011;25(7):585-96. PMID [21699270]
2. Cordioli AV, organizador. TOC: manual de terapia cognitivo-comportamental para o transtorno obsessivo-compulsivo. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2014. p. 416.
3. Fineberg NA, Reghunandanan S, Brown A, Pampaloni I. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder: evidence-based treatment and beyond. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013;47(2):121-41. PMID [23125399]
4. Goodman WK, McDougle CJ, Barr LC, Aronson SC, Price LH. Biological approaches to treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1993;54 Suppl 6:16-26. PMID [8331098]
5. Jenike MA, Rauch SL. Managing the patient with treatment resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1994;55 Suppl 3:29-37. PMID [7915709]
6. Rauch LS, Baer L, Jenike M. Treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: practical strategies for management. In: Pollack MH, Otto MW, Rosenbaum JF. *Challenges in clinical practice: pharmacologic and psychosocial strategies*. New York: The Guilford Press; 1996. p. 201-218.

7. March JS, Frances A, Carpenter D, Kahn DA. The Expert Consensus Guideline Series: treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl 4:13-72. PMID [9183300]
8. Rasmussen AS, Eisen J. Treatment strategies for chronic and refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl 13: 9-13. PMID [9402914]
9. Greist JH, Jefferson JW. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *The Brit J Psychiatry*. 1998;173 Suppl 35:64-70. PMID [9829028]
10. Hollander E, Kaplan A, Allen A, Cartwright C. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2000;23(3):643-56. PMID [10986733]
11. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. Arlington: American Psychiatric Association; 2007.
12. Fontenelle LF, Nascimento AL, Mendlowicz MV, Shavitt RG, Versiani M. An update on the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(5):563-83. PMID [17376013]
13. Picinelli M, Pini S, Bellantuono C. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder: a meta-analytic review. *Brit J Psych*. 1995;166(4):424-43. PMID [7795913]
14. Greist JH, Jefferson J, Koback K, Katzelnick DJ, Serlin RC. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in OCD: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52(1):53-60. PMID [7811162]
15. Ferrão YA, Diniz JB, Lopes AC, Shavitt RG, Greenberg B, Miguel E. Resistance and refractoriness in obsessive-compulsive disorder. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29 Suppl 2:S66-76. PMID [18172943]
16. Maher AR, Maglione M, Bagley S, Suttrop M, Hu JH, Ewing B, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;306(12):1359-69. PMID [21954480]
17. Dold M, Aigner M, Lanzenberger R, Kasper S. Antipsychotic augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(3):557-74. PMID [22932229]
18. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken MB, Leckman JF. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. 2006;11(7):622-32. PMID [16585942]

19. Maina G, Albert U, Ziero S, Bogetto F. Antipsychotic augmentation for treatment resistant obsessive-compulsive disorder: what if antipsychotic is discontinued? *Int Clin Psychopharmacol*. 2003;18(1):23-8. PMID [12490771]
20. Haghighi M, Jahangard L, Mohammad-Beigi H, Bajoghli H, Hafezian H, Rahimi A, et al. In a double-blind, randomized and placebo-controlled trial, adjuvant memantine improved symptoms in inpatients suffering from refractory obsessive-compulsive disorders (OCD). *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;228(4):633-40. PMID [23525525]
21. Ghaleiha A, Entezari N, Modabbernia A, Najand B, Askari N, Tabrizi M, et al. Memantine add-on in moderate to severe obsessive-compulsive disorder: randomized double-blind placebo-controlled study. *J Psychiatr Res*. 2013;47(2):175-80. PMID [23063327]
22. Soltani F, Sayyah M, Feizy F, Malayeri A, Siahpoosh A, Motlagh I. A double-blind, placebo-controlled pilot study of ondansetron for patients with obsessive-compulsive disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2010;25(6):509-13. PMID [20737524]
23. Askari N, Moin M, Sanati M, Tajdini M, Hosseini SM, Modabbernia A, et al. Granisetron adjunct to fluvoxamine for moderate to severe obsessive-compulsive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CNS Drugs*. 2012;26(10):883-92. PMID [22873680]
24. Lapidus KA, Kopell BH, Ben-Haim S, Rezai AR, Goodman WK. History of psychosurgery: a psychiatrist's perspective. *World Neurosurg*. 2013;80(3-4):S27.e1-16. PMID [23419707]



# TRANSTORNO DE PÂNICO

▶ **CAROLINA BLAYA**

▶ **GIOVANNI ABRAHÃO SALUM JÚNIOR**

▶ **GISELE GUS MANFRO**

O TP é caracterizado pela presença de ataques de pânico inesperados que ocorrem de forma recorrente. Esses ataques são caracterizados por surgimento abrupto (em minutos) de intensa sensação de medo ou grande desconforto que ocorrem associados a sintomas físicos (palpitações, suor, tremores, falta de ar, sensação de desmaio, dor torácica, náusea ou desconforto abdominal, tontura, calorões, formigamento), dissociativos (desrealização ou despersonalização) ou cognitivos (medo de perder o controle ou medo de morrer). No TP, esses ataques são seguidos de preocupação persistente sobre ter outros ataques ou preocupações acerca das suas consequências (ansiedade antecipatória) e/ou, ainda, de alterações comportamentais relacionadas aos ataques, geralmente buscando evitá-los (esquiva fóbica). Trata-se de um transtorno crônico que afeta aproximadamente 5% da população ao longo da vida, atingindo 2 vezes mais mulheres que homens, especialmente entre a segunda e a terceira década da vida.<sup>1</sup> Há evidências de eficácia para o tratamento desse transtorno com psicofármacos, psicoterapias e com a combinação de ambos.

No que se refere ao tratamento com **psicofármacos**, diferentes classes de antidepressivos podem ser utilizadas, entre elas ISRSs, IRSNs, ADTs e IMAOs. Além disso, os BZDs também são frequentemente utilizados no tratamento desses pacientes. As evidências para o uso de anticonvulsivantes ainda são limitadas a estudos pequenos e não controlados.<sup>2</sup>

Entre as **psicoterapias**, a TCC é a intervenção psicoterapêutica com os resultados mais consistentes para o TP. A TCC é eficaz, apresenta boa aceitabilidade e adesão, tem rápido início de ação e relação custo-efetividade satisfatória.<sup>3</sup> As terapias psicodinâmicas também são comumente empregadas, embora com poucas evidências para sua utilização.

Estudos sugerem que o **tratamento combinado** incluindo psicoterapia e medicação seja

superior a tratamentos em monoterapia no TP.<sup>4</sup> A inclusão da TCC em algum momento do tratamento é fortemente recomendada a esses pacientes, visando obter melhores resultados a longo prazo. A TCC é particularmente importante para auxiliar o paciente a vencer as consequências dos ataques de pânico, como a ansiedade antecipatória, a hipervigilância e a esquiva fóbica, bem como a corrigir crenças disfuncionais de conteúdo catastrófico sobre a natureza e as consequências dos ataques.

Os objetivos do tratamento são: (a) prevenir novos ataques de pânico; (b) diminuir a ansiedade antecipatória e a hipervigilância; (c) reverter a evitação/esquiva fóbica (agorafobia); (d) reconhecer e tratar as comorbidades. Portanto, deve-se avaliar de forma periódica a intensidade e a frequência dos ataques de pânico, a ansiedade antecipatória e a evitação fóbica (elaboração de uma lista detalhada de todos os lugares e situações evitados e do grau de ansiedade produzido pelo enfrentamento de cada um deles), assim como o funcionamento global e a qualidade de vida. O objetivo final do tratamento é a remissão dos sintomas, uma vez que sintomas residuais são preditores de recaída.

A escolha do tratamento ainda deve levar em conta os seguintes critérios: (1) disponibilidade de tratamento no centro específico; (2) escolha do paciente; (3) custos; (4) evidência de eficácia e efetividade em cada um dos contextos clínicos; (5) presença de comorbidades. Se a modalidade terapêutica de escolha for a farmacoterapia, deve-se pensar também: (1) na idade do paciente; (2) no perfil de efeitos adversos; (3) na tolerabilidade; (4) no risco de superdosagem; (5) nas interações medicamentosas; (6) nas comorbidades clínicas; e (7) nas respostas prévias (individual e familiar). (Ver Fig. 1.)



## TRANSTORNO DE PÂNICO

Sempre **considerar**:

1. Preferência do paciente
2. Disponibilidade de tratamento
3. Relação custo/efetividade
4. Comorbidades psiquiátricas
5. Comorbidades clínicas
6. Objetivos do paciente com o tratamento

Para escolha da **medicação** considerar:

1. Idade do paciente
2. Preferência
3. Perfil de efeitos adversos
4. Resposta prévia (própria/familiares)
5. Tolerabilidade
6. Relação de custo/efetividade

### Psicoterapias

#### A. Terapia de primeira linha

TCC individual ou em grupo

#### B. Outros tipos de terapia

Psicoterapias de orientação analítica

### Psicofármacos

(ver Tabela 1 para dose inicial)

#### Psicofármacos de primeira escolha (dose média)

**ISRS** Fluoxetina 40 mg/dia  
Paroxetina 40 mg/dia  
Sertralina 100 mg/dia  
Fluoxetina 40 mg/dia  
Fluvoxamina 100 mg/dia  
Citalopram 40 mg/dia  
Escitalopram 15 mg/dia

**IRSN** Venlafaxina 150 mg/dia

Se **ISRS** e **IRSN** não disponíveis:

**ADT** Imipramina 150 mg/dia  
Clomipramina 150 mg/dia

### Psicoterapia + Psicofármaco

Se houver sintomas agorafóbicos ou motivação do paciente, a associação com TCC deve ser fortemente considerada pela superioridade do tratamento combinado sobre as monoterapias.

#### Sintomas de ansiedade intensos (sem risco para abuso)

Associar BZD  
Clonazepam 0,5 mg/dia  
Alprazolam 0,75 mg/dia

Avaliar em 4 semanas

#### Responde

Manutenção por 1 a 2 anos

**Assintomático**  
Redução gradual / interrupção

**Sintomas residuais**  
TCC

Recaída

#### Não responde / Resposta parcial

#### Aumentar doses até:

**ISRS** Fluoxetina 60 mg/dia  
Paroxetina 60 mg/dia  
Sertralina 200 mg/dia  
Fluvaxamina 300 mg/dia  
Citalopram 60 mg/dia  
Escitalopram 20 mg/dia

**IRSN** Venlafaxina 225 mg/dia

Se **ISRS** e **IRSN** não disponíveis:

**ADT** Imipramina 250 mg/dia  
Clomipramina 250 mg/dia

#### Não responde / Resistente

1. Troca por outra medicação de mesma classe (p. ex., fluoxetina por paroxetina)
2. Troca por outra medicação de classe diferente (p. ex., fluoxetina por venlafaxina)
3. Uso de IMAO (fenelzina e tranilcipromina)
4. Associação de medicações
  - 4.1. ISRS + ADT +/- BZD
  - 4.2. ISRS + olanzapina

#### Responde

Manutenção por 1 a 2 anos

## FIGURA 1 ► ALGORITMO DO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE PÂNICO

### PSICOFÁRMACOS UTILIZADOS NO TRANSTORNO DE PÂNICO

#### INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA

Os ISRSs são os fármacos de primeira escolha no TP, especialmente pelas fortes evidências de eficácia e pelo perfil de efeitos colaterais favorável, além de serem fármacos seguros e eficazes para a maioria das condições comórbidas (p. ex., depressão, TAS e TOC). Todos os ISRSs (citalopram, escitalopram, sertralina, paroxetina, fluoxetina e fluvoxamina) foram estudados em ECRs controlados, e não há evidência de que algum fármaco seja superior a outro.<sup>5-8</sup> Esses fármacos costumam desencadear inquietação no início do tratamento, que pode ser exacerbada pela sensibilidade aos sintomas de ansiedade que esses pacientes têm. Sugere-se, então, iniciar com doses baixas (ver Tab. 1), aumentando-as gradualmente até a obtenção de resposta terapêutica.

**TABELA 1 ► PRINCIPAIS FÁRMACOS (PRIMEIRA LINHA) UTILIZADOS NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE PÂNICO**

FÁRMACO	FORMA DE USO, DOSE HABITUAL E DOSE MÁXIMA ADULTOS E ADOLESCENTES ≥ 12 ANOS E PESO NORMAL	PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS (VANTAGENS/DESVANTAGENS)
<b>ISRSs</b>	Contraindicações: uso de IMAO, uso de pimizida, hipersensibilidade ao fármaco. Eventos adversos mais comuns da classe: náusea, cefaleia, sonolência, insônia, tonturas, diminuição do apetite, dor abdominal, nervosismo, sudorese excessiva, boca seca, tremor, diminuição do desejo sexual, retardo da ejaculação, anorgasmia, inquietude, astenia, alteração da agregação plaquetária e sangramento.	
<b>Fluoxetina</b> Comprimidos de 10 e 20 mg Solução oral 20 mg/mL	Recomenda-se iniciar com 10 mg/dia em dose única pela manhã por 1 semana, aumentar para 20 mg/dia e aguardar resposta terapêutica (4-6 semanas), com aumentos na dose (+10 mg/dia a cada semana) conforme resposta clínica e tolerância até dose máxima de 40-60 mg/dia, conforme resposta	► Metabolização complexa (inibe P450 CYP2D6 e CYP3A4). ► Dos ISRSs, é o T <sub>1/2</sub> mais longo (T <sub>1/2</sub> = 4-6 dias; metabólito = 4-16 dias). ► Dos ISRSs, é o mais estimulante. ► Administração com alimentos diminui náusea.

	terapêutica ou surgimento de efeitos adversos.	
<b>Paroxetina</b> Comprimidos de 10, 20 e 30 mg	Recomenda-se iniciar com 10 mg/dia em dose única pela manhã por 1 semana, aumentar para 20 mg/dia e aguardar resposta terapêutica (4-6 semanas), com aumentos na dose (+10 mg/dia a cada semana) conforme resposta clínica e tolerância até dose máxima de 40-60 mg/dia, conforme resposta terapêutica ou surgimento de efeitos adversos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>► Metabolização complexa (inibe substancialmente o P450 [CYP2D6]).</li> <li>► Dos ISRSs, é o menos estimulante e o mais sedativo.</li> <li>► Dos ISRSs, é o que tem mais efeitos anticolinérgicos.</li> <li>► T1/2 curto = 21 horas (associado a síndrome de retirada).</li> </ul>
<b>Sertralina</b> Comprimidos de 25, 50 e 100 mg	Recomenda-se iniciar com 25 mg/dia em dose única pela manhã junto à alimentação por 1-2 semanas, aumentar para 50 mg/dia e aguardar resposta terapêutica (4-6 semanas), com aumentos na dose (+25 mg/dia a cada semana) conforme resposta clínica e tolerância até dose máxima de 200 mg/dia, conforme resposta terapêutica ou surgimento de efeitos adversos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>► Poucas interações medicamentosas (poucos efeitos P450 [CYP2D6] e efeitos mínimos P450 [CYP3A4]).</li> <li>► Dos ISRSs, é o que mais causa náusea.</li> <li>► Pode ser estimulante.</li> <li>► Absorção do fármaco aumenta quando ingerido com alimentos.</li> <li>► T1/2 intermediário = 26 horas (+metabólito 64-104 horas).</li> </ul>
<b>Fluvoxamina</b> Comprimidos de 100 mg	Recomenda-se iniciar com 50 mg/dia em dose única à noite, aumentar para 100 mg/dia e aguardar resposta terapêutica (4-6 semanas), com aumentos na dose (+50 mg/dia a cada semana) conforme resposta clínica e tolerância até dose máxima de 300 mg/dia, conforme resposta terapêutica ou surgimento de efeitos adversos. Caso seja necessária uma dose superior a 100 mg/dia, deve-se dividir a dose diária em 2, com a maior parte à noite.	<ul style="list-style-type: none"> <li>► Absorção do fármaco aumenta com alimentos (mas não devem ser mastigados).</li> <li>► Há interação com BZDs (aumenta a concentração de alprazolam, midazolam, diazepam e triazolam).</li> <li>► T1/2 curto = 15 horas (em doses maiores, deve ser administrado em 2 tomadas diárias).</li> <li>► Probabilidade relativa de causar síndrome de retirada.</li> </ul>
<b>Citalopram</b> Comprimidos de 20 e 40 mg	Recomenda-se iniciar com 10 mg/dia em dose única pela manhã por 2 semanas, aumentar para 20 mg/dia e aguardar resposta terapêutica (4-6 semanas), com aumentos na dose (+10 mg/dia a cada semana) conforme resposta clínica e tolerância até dose máxima de 40-60 mg/dia, conforme resposta terapêutica ou surgimento de efeitos adversos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>► Poucas interações medicamentosas (mínimos efeitos P450).</li> <li>► T1/2 intermediário = 35 horas (metabólito 3 horas).</li> <li>► Absorção não é afetada pela alimentação.</li> <li>► Não há estudos controlados em ansiedade infantil.</li> </ul>
<b>Escitalopram</b> Comprimidos de 10 e 20 mg Solução oral 10 ou 20 mg/mL	Recomenda-se iniciar com 5 mg/dia em dose única pela manhã por 1 semana, aumentar para 10 mg/dia e aguardar resposta terapêutica (4-6 semanas), com aumentos na dose (+5 mg/dia a cada semana) conforme resposta clínica e tolerância até dose máxima de 20 mg/dia, conforme resposta terapêutica ou surgimento	<ul style="list-style-type: none"> <li>► Poucas interações medicamentosas (mínimos efeitos P450).</li> <li>► T1/2 intermediário = 30 horas.</li> <li>► Absorção não é afetada pela alimentação.</li> </ul>

<b>IRSNs</b>	de efeitos adversos. Contraindicações: uso de IMAO, hipersensibilidade ao fármaco. Eventos adversos mais comuns: perda de peso, náusea, insônia, tremor, disfunção sexual, sudorese, boca seca, sangramento, hipertensão arterial.	
<b>Venlafaxina</b> (imediata) <b>Venlafaxina XR</b> (prolongada) Comprimidos de 37,5, 75 e 150 mg	Recomenda-se iniciar com 37,5 mg/dia por 1 semana, aumentar para 75 mg/dia e aguardar resposta terapêutica (4-6 semanas), com aumentos na dose (+37,5 mg/dia a cada semana) conforme resposta clínica e tolerância até dose máxima de 225 mg/dia, conforme resposta terapêutica ou surgimento de efeitos adversos. Liberação imediata: 2 doses diárias. Liberação prolongada: dose única (pela manhã).	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Mínimos efeitos P450.</li> <li>▶ Síndrome de retirada frequente.</li> <li>▶ Aumento da PA (em doses superiores a 225 mg).</li> </ul>
<b>ADTs</b>	Contraindicações: cardiopatia, íleo paralítico, GAF, prostatismo ou retenção urinária, FEO, uso de IMAO. Relativa: idosos.	
<b>Amitriptilina</b> Comprimidos de 25 e 75 mg	Recomenda-se iniciar com 25 mg/dia e aumentar 25 mg a cada 2 ou 3 dias até 100 mg, em dose única à noite, e aguardar resposta terapêutica (4-6 semanas). Aumentos posteriores conforme resposta clínica e tolerância. Dose habitual = 100-300 mg/dia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Metabolização complexa.</li> <li>▶ Dos ADTs, é o mais sedativo.</li> </ul>
<b>Imipramina</b> Comprimidos de 10, 25, 75 e 150 mg	Recomenda-se iniciar com 25 mg/dia e aumentar a cada 2 a 3 dias em dose única, chegando até 100 mg, e aguardar resposta terapêutica (4-6 semanas). Aumentos posteriores conforme resposta clínica e tolerância. Dose habitual = 100-300 mg/dia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Metabolização complexa.</li> </ul>
<b>Nortriptilina</b> Comprimidos de 10, 25, 50 e 75 mg	Recomenda-se iniciar com 25 mg/dia e aumentar para 50 mg após 2 a 3 dias em dose única e aguardar resposta terapêutica (4-6 semanas). Aumentos posteriores conforme resposta clínica e tolerância. Dose habitual = 50-200 mg/dia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Metabolização complexa.</li> <li>▶ Dos ADTs, é o menos cardiotoxico.</li> </ul>
<b>Clomipramina</b> Comprimidos de 10, 25, 50 e 75 mg	Recomenda-se iniciar com 25 mg/dia, aumentar 25 mg a cada 2 ou 3 dias até 100 mg/dia e aguardar resposta terapêutica (4-6 semanas). Aumentos posteriores conforme resposta clínica e tolerância. Dose habitual = 100-250 mg/dia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Metabolização complexa.</li> <li>▶ Dos ADTs, é aquele com maior recaptação serotoninérgica.</li> </ul>

<b>BZDs</b>	Contraindicações: pacientes com risco para dependência/abuso de substância; deve-se evitar uso em idosos e em pacientes com prejuízo cognitivo e deprimidos.	
<b>Alprazolam</b> Comprimidos de 0,25, 0,5, 1 e 2 mg	Recomenda-se uso de 0,25-2 mg 2-3x ao dia. Dose habitual = 0,5-6 mg/dia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Meia-vida muito curta. Necessita de várias tomadas diárias.</li> <li>▶ Maior risco de dependência.</li> <li>▶ Mais difícil a retirada.</li> </ul>
<b>Diazepam</b> Comprimidos de 5 e 10 mg	Recomenda-se uso de 2-10 mg 2-3x ao dia. Dose habitual = 5-20 mg/dia.	
<b>Lorazepam</b> Comprimidos de 1 e 2 mg	Recomenda-se uso de 0,5-1 mg 2-3x ao dia. Dose habitual = 0,5-10 mg/dia.	
<b>Clonazepam</b> Comprimidos de 0,25, 0,5, 2 e 2,5 mg	Recomenda-se uso de 0,25-0,5 mg/dia 1-2x ao dia. Dose habitual = 0,25-6 mg/dia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Meia-vida entre 18 e 24 horas.</li> <li>▶ Pode ser usado em tomada única diária.</li> </ul>
Observação: Os medicamentos citados (exceto os de liberação prolongada – XR) podem ser partilhados em metades ou quartos de comprimido menores no intuito de atingir as doses recomendadas.		

## INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E NORADRENALINA

A venlafaxina é eficaz no TP, sendo também considerada tratamento de primeira linha. Deve ser iniciada com doses baixas e aumentada gradualmente (Tab. 1). Existe evidência de que doses altas sejam mais eficazes quando comparadas a doses baixas ou à paroxetina.<sup>9</sup> A venlafaxina XR também foi testada, com eficácia semelhante. Há também estudos abertos que suportam o uso da duloxetina, um outro IRSN, para o TP.<sup>10</sup> O milnaciprano<sup>11</sup> foi avaliado somente em ensaio aberto, com boa resposta. A eficácia da mirtazapina<sup>12</sup> foi evidenciada em ensaios abertos, e em um ECR foi comparado com fluoxetina e com paroxetina. Não há estudos de eficácia com a desvenlafaxina no TP.

## ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

A imipramina e a clomipramina são eficazes no tratamento do TP.<sup>13</sup> No entanto, o risco de superdosagem e uma menor tolerabilidade tornam esses fármacos opções de segunda escolha. O tratamento com ADTs também é acompanhado de inquietação e exacerbação da ansiedade, assim como de aumento de ataques de pânico nos primeiros dias de uso. Portanto, recomenda-se iniciar com doses baixas, aumentadas gradualmente conforme a resposta e a tolerância do paciente.

## BENZODIAZEPÍNICOS

O uso de BZDs (alprazolam, clonazepam, diazepam e lorazepam) no tratamento dos transtornos de ansiedade é controverso. Algumas diretrizes internacionais recomendam

seu uso para casos refratários em pacientes sem história de dependência. Outros autores indicam o emprego concomitante dos BZDs nas primeiras semanas de administração dos ISRSs, tendo em vista sua eficácia a curto prazo.<sup>14</sup> Contudo, outras diretrizes contraindicam seu uso, devido ao risco de dependência e efeitos adversos a longo prazo.<sup>8</sup> Na prática clínica, seu uso é corrente e pode ser útil no manejo dos pacientes com TP, pelo rápido controle dos ataques. No entanto, deve-se atentar para o risco de dependência durante todo o tratamento em qualquer paciente.<sup>7</sup>

O alprazolam e o clonazepam são os BZDs mais estudados no tratamento do TP. O alprazolam tem meia-vida curta, e, por essa razão, podem ser observados ansiedade de rebote e sintomas de abstinência na retirada abrupta. O alprazolam de liberação lenta diminui o risco dos efeitos de descontinuação. O clonazepam, que pode ser administrado em dose única diária, é utilizado preferencialmente. Embora ocorra piora da ansiedade com a descontinuação desse fármaco, os pacientes não voltam a apresentar sintomatologia semelhante àquela do início do tratamento. Os efeitos adversos mais comuns incluem sedação e ataxia, que parecem ser minimizados com a prescrição de doses mais baixas.<sup>15</sup>

Atualmente, há a alternativa do uso de clonazepam sublingual, que apresenta início de ação mais rápido, em até 30 minutos. Frequentemente, o clonazepam sublingual é utilizado no manejo agudo das crises de ansiedade, mas, como as crises de pânico têm duração de alguns minutos, é possível que haja redução da sintomatologia antes mesmo do início de ação da medicação. Além disso, não há evidência científica que suporte o uso de BZD na crise de ansiedade.

► **USO DE BENZODIAZEPÍNICOS EM MONOTERAPIA** Por se tratar de uma condição crônica que exige o uso de medicamento por tempo prolongado, a monoterapia com BZDs não é considerada a primeira escolha no tratamento do TP, em função do risco de dependência. Estudos têm demonstrado que, embora os pacientes não apresentem tolerância, ou seja, não há necessidade de aumento da dose com o tempo de uso, a retirada desses fármacos é muito difícil em cerca de 50% dos pacientes.<sup>16</sup> Contudo, uma metanálise recente<sup>17</sup> identificou que os BZDs são mais toleráveis e mais eficazes que os ADTs. A comparação dos BZDs com os ISRSs é ainda limitada, pois essa mesma metanálise identificou apenas um ECR comparando BZDs com ISRSs (paroxetina) no TP.<sup>18</sup>

► **ASSOCIAÇÃO DE BZD COM ISRS** Como o início do tratamento com ISRSs pode desencadear inquietação intensa, aumento de ansiedade e longo período de latência para a resposta, recomenda-se começar com doses baixas do antidepressivo e, algumas vezes, associar um BZD por tempo limitado (cerca de 4 semanas). A

combinação desses fármacos promove melhora dos sintomas e controle mais rápido dos ataques já nas primeiras semanas. Entretanto, o efeito da combinação não é mais significativo após algumas semanas.<sup>19</sup> A escolha de combinar um BZD no início do tratamento deve ser individualizada. Deve-se pesar o potencial de abuso, o efeito dos BZDs nas comorbidades (p. ex., TDM) e a possibilidade de comprometer a adesão do paciente ao ISRS. Também se deve avaliar o alívio com o controle rápido dos sintomas que é obtido com a combinação.

## **INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

Os IMAOs também mostraram eficácia no tratamento do TP. No entanto, devido à possibilidade de efeitos adversos graves e interações com outros fármacos e determinados alimentos, a fenelzina e a tranilcipromina<sup>20</sup> só devem ser prescritas após ausência de resposta com o uso de agentes de primeira linha ou intolerância aos efeitos adversos dos medicamentos administrados inicialmente.

## **OUTROS FÁRMACOS**

Entre outros fármacos que apresentaram eficácia no TP estão ondansetrona, bupropiona, tiagabina, vigabatrina, reboxetina,<sup>7</sup> combinações de ISRSs com ADTs, olanzapina em monoterapia, adição de olanzapina a um ISRS, adição de pindolol ou buspirona a um ISRS e combinação de valproato e clonazepam.<sup>7</sup> Estudos preliminares sugerem que a resposta a anticonvulsivantes no TP seja mais robusta em pacientes com alteração de EEG.<sup>2</sup> Recentemente, um estudo de caso e um ECR comparado com divalproato sugeriu que a quetiapina XR, em doses entre 50 e 300 mg/dia, pode reduzir a ansiedade em pacientes com TP com comorbidade com TB.<sup>21</sup>

Entre as substâncias que não se mostraram eficazes no tratamento do TP, encontram-se trazodona, gabapentina, buspirona e antagonista do receptor da colecistoquinina B.<sup>15</sup>

## **MANEJO DO PACIENTE COM TRANSTORNO DE PÂNICO**

### **RECOMENDAÇÕES GERAIS DE MANEJO**

No início do tratamento, é sempre importante valer-se do recurso da psicoeducação. Deve-se orientar o paciente sobre o que é ansiedade normal e disfuncional. Deve-se também orientar acerca das características dos ataques de pânico, que podem ser provocados pela interpretação catastrófica de sintomas físicos, acompanhados da hipervigilância que acaba por aumentar os sintomas do ataque. Também devem ser abordados os comportamentos evitativos e sua importância na manutenção dos sintomas.



## MANEJO FARMACOLÓGICO AGUDO

Em relação ao tratamento farmacológico agudo do TP, inicia-se sempre com doses baixas de ISRS ou IRSN (combinados ou não a BZD, como o clonazepam ou o alprazolam). Sugere-se aumentar a dose até a obtenção de efeitos favoráveis ou o aparecimento de eventos adversos não toleráveis. Se houver resposta parcial e os sintomas persistirem após 4 semanas de tratamento, a dose do medicamento pode ser otimizada. Caso não haja resposta, sugere-se trocar por um medicamento da mesma classe ou de primeira linha de classe diferente (outro ISRS ou venlafaxina). Dependendo do caso, pode-se manter a associação de ISRS com BZD por um período mais longo. Nos locais onde não há disponibilidade de um ISRS ou IRSN, os ADTs (clomipramina e imipramina) são os fármacos de escolha para o tratamento, associados ou não aos BZDs.

Sabe-se que, apesar da boa resposta ao tratamento agudo, 50 a 78% dos pacientes seguem utilizando medicamentos por tempo prolongado, assim como 30 a 75% continuam a ter ataques de pânico e sintomas residuais apesar da farmacoterapia. Por tais situações, a TCC é um recurso valioso no tratamento desse e de outros transtornos de ansiedade. Tais dados, associados ao conhecimento da cronicidade da doença, indicam a importância do tratamento de manutenção.

► **AUSÊNCIA DE RESPOSTA, PACIENTES RESISTENTES OU REFRACTÁRIOS** É preciso considerar a não adesão ao tratamento como a primeira causa de ausência de resposta, devendo o clínico estar sempre atento a essa possibilidade. O paciente com ansiedade apresenta alta sensibilidade aos sintomas físicos, muitas vezes não tolerando as doses recomendadas, acabando por utilizar subdoses e/ou usar o fármaco por tempo inadequado. Dessa forma, pacientes que não foram tratados adequadamente podem ser considerados refratários. A segunda causa de ausência de resposta é a presença de fatores comportamentais como hipervigilância e evitações fóbicas, que perpetuam os sintomas de ansiedade e, para abordar esses sintomas, a TCC costuma ser mais efetiva. Poucos estudos compararam as diferentes abordagens terapêuticas nos pacientes com resposta parcial ou ausência de resposta a um primeiro ISRS. Um pequeno estudo randomizado que avaliou estratégias sucessivas após falha de terapia medicamentosa de primeira linha concluiu que não há benefício em utilizar altas doses de inibidores seletivos, e sim em associar TCC ou BZDs a esses fármacos.<sup>22</sup> Após tentativas de otimização da dose e troca por agentes da mesma classe ou de classes diferentes, pode-se fazer uso das associações medicamentosas de antidepressivos e de outros psicofármacos. Além disso, pode-se tentar o uso de um IMAO.



Outras abordagens, como venlafaxina em altas doses,<sup>9</sup> olanzapina em monoterapia, adição de fluoxetina a um ADT, adição de ADT à fluoxetina e adição de olanzapina a um ISRS, foram efetivas em estudos abertos. A adição de lítio à clomipramina ou a combinação de clonazepam e valproato foram eficazes apenas em relatos de caso. A moclobemida e a reboxetina apresentaram resultados inconsistentes. A reboxetina foi avaliada em um ECR controlado com placebo, e, apesar de mostrar eficácia, os pacientes estavam também utilizando BZDs, e tiveram efeitos adversos. Além disso, esses resultados não foram replicados.<sup>7,15</sup>

Sob a perspectiva da saúde pública, algumas diretrizes<sup>6,7</sup> preconizam que ao menos 2 tentativas com tratamento de primeira linha podem ser tentadas por um médico generalista no posto de saúde, antes do encaminhamento para um psiquiatra.

Outra recomendação das diretrizes internacionais tem sido o monitoramento objetivo da resposta aos tratamentos instituídos.<sup>8</sup> O uso de escalas clínicas representa um recurso adicional de informações para manejo terapêutico. Entre as escalas específicas para o monitoramento de sintomas encontra-se a PDSS.

## **TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO**

Após a obtenção da resposta completa no tratamento agudo, o tratamento deve ser mantido por 1 a 2 anos.<sup>23</sup> As doses utilizadas na manutenção parecem ser as mesmas com as quais a resposta no tratamento agudo foi obtida, com exceção dos pacientes sob monoterapia com ADT. Esses pacientes podem seguir tratamento de manutenção com 50% da dose eficaz na intervenção aguda. Estudos controlados de seguimento do TP demonstraram que a manutenção da farmacoterapia é eficaz na prevenção de recaída. Um estudo controlado com duração de 80 semanas revelou que o tratamento de longo prazo com sertralina foi mais eficaz em prevenir recaídas.<sup>24</sup> Entretanto, outro estudo com imipramina verificou que a recaída não difere nos pacientes tratados por 6, 12 ou 30 meses.<sup>25</sup>

Após 1 a 2 anos, o medicamento pode ser retirado gradualmente (fluoxetina 10-20 mg, sertralina 25-50 mg, paroxetina 10 mg, ADTs 25 mg a cada 3-4 semanas). A descontinuação do antidepressivo deve ser gradual, pois os sintomas de retirada podem mimetizar os sintomas de ansiedade. É importante considerar o momento de fazer a descontinuação, pois a presença de estressores está associada a recaída.<sup>15</sup> Em pacientes em curso crônico (ou com recaídas frequentes), sugere-se a manutenção do medicamento em longo prazo. A TCC pode ser utilizada para a manutenção da resposta, uma vez que a presença de sintomas residuais (ansiedade antecipatória e evitações) está associada às recaídas. Pode-se também associar TCC para minimizar prejuízos na

qualidade de vida dos pacientes. Tal técnica também demonstrou ser eficaz para a descontinuação de BZDs em pacientes graves e para a retirada do antidepressivo após o tratamento agudo.

O paciente deve sempre ser orientado para o fato de que o TP é uma doença com recaídas frequentes. O reaparecimento dos ataques não é sinônimo de recaída, e nem sempre será indicada a reintrodução do medicamento. Os pacientes devem ser orientados a manter as técnicas de enfrentamento, minimizando, assim, a ansiedade antecipatória, a hipervigilância sobre os sintomas físicos e as evitações fóbicas. Entretanto, se os ataques forem frequentes e aparecerem os demais sintomas de ansiedade antecipatória e esquiva fóbica associados ao transtorno, o paciente deve ser instruído a buscar ajuda e reiniciar o tratamento.

Nesse sentido, a psicoeducação deve estar sempre inclusa nos diferentes momentos do tratamento. Além disso, intervenções no estilo de vida estão associadas a melhora da qualidade de vida e são custo-efetivas em relação ao tratamento convencional. De forma geral, o exercício físico pode reduzir os sintomas de ansiedade, e o paciente deve ser orientado quanto à piora de sintomas com o uso de cafeína.

## **NOVAS ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS**

Os agentes com ação sobre a memória têm sido avaliados em combinação à TCC com o objetivo de aumentar a resposta nas técnicas de exposição da TCC. Considerando que os receptores de NMDA estão envolvidos na extinção do medo e atuam sobre a amígdala, a D-cicloserina, um agonista parcial de receptor glutamatérgico, foi testada como um agente que promove melhor o desaparecimento do medo em modelos animais. Estudos iniciais indicaram que esse fármaco não seria um ansiolítico, não teria efeitos adversos e atuaria ajudando na aquisição de novas habilidades, salientando a memória das exposições com sucesso.

A D-cicloserina foi utilizada 1 hora antes de algumas sessões de TCC em pacientes com TP, apresentando resultados encorajadores. Os estudos sugerem que sua eficácia é melhor quando a D-cicloserina é utilizada de forma limitada, ou seja, no máximo em até 5 sessões, em dose única, com intervalos de 1 semana. A D-cicloserina está sendo avaliada como uma nova estratégia para aumentar a resposta em pacientes com TP.<sup>26</sup>

A EMTr foi analisada em poucos estudos com amostras pequenas. Resultados preliminares não demonstraram benefício de associar a EMTr no córtex pré-frontal dorsolateral à melhora do TP.<sup>27</sup> Porém um pequeno ECR demonstrou melhora do transtorno em pacientes com depressão comórbida.<sup>28</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento do TP inclui tanto o uso de psicofármacos quanto a psicoterapia. O tratamento farmacológico costuma melhorar significativamente as crises de pânico espontâneas e é feito com antidepressivos associados ou não aos BZDs. Já a psicoterapia, principalmente a TCC, é mais adequada para abordar crises situacionais, bem como comportamentos evitativos, que têm papel crucial na manutenção dos sintomas de TP.

## REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
2. Boutros NN, Ghosh S, Khan A, Bowyer SM, Galloway MP. Anticonvulsant medications for panic disorder: a review and synthesis of the evidence. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2014;18(1):2-10. PMID [24313739]
3. Manfro GG, Heldt E, Cordioli AV, Otto MW. [Cognitive-behavioral therapy in panic disorder]. *Rev Bras Psiquiatr.* 2008;30 Suppl 2:s81-7. PMID [19039448]
4. Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Psychotherapy plus antidepressant for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review. *Br J Psychiatry.* 2006;188:305-12. PMID [16582055]
5. Andrisano C, Chiesa A, Serretti A. Newer antidepressants and panic disorder: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol.* 2013;28(1):33-45. PMID [23111544]
6. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Bandelow B, Bond A, Davidson JR, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2005;19(6):567-96. PMID [16272179]
7. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Moller HJ, Allgulander C, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision. *World J Biol Psychiatry.* 2008;9(4):248-312. PMID [18949648]
8. Clinical Practice Guidelines. Management of anxiety disorders. *Can J Psychiatry.* 2006;51(8 Suppl 2):9S-91S. PMID [16933543]
9. Pollack M, Mangano R, Entsuah R, Tzanis E, Simon NM, Zhang Y. A randomized controlled trial of venlafaxine ER and paroxetine in the treatment of outpatients with panic disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;194(2):233-42. PMID [17589833]

10. Serretti A, Chiesa A, Calati R, Perna G, Bellodi L, De Ronchi D. Novel antidepressants and panic disorder: evidence beyond current guidelines. *Neuropsychobiology*. 2011;63(1):1-7. PMID [20962541]
11. Blaya C, Seganfredo AC, Dornelles M, Torres M, Paludo A, Heldt E, et al. The efficacy of milnacipran in panic disorder: an open trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007;22(3):153-8. PMID [17414741]
12. Ribeiro L, Busnello JV, Kauer-Sant'Anna M, Madruga M, Quevedo J, Busnello EA, et al. Mirtazapine *versus* fluoxetine in the treatment of panic disorder. *Braz J Med Biol Res*. 2001;34(10):1303-7. PMID [11593305]
13. Bakker A, van Balkom AJ, Spinhoven P. SSRIs vs. TCAs in the treatment of panic disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;106(3):163-7. PMID [12197851]
14. Roy-Byrne PP, Craske MG, Stein MB. Panic disorder. *Lancet*. 2006;368(9540):1023-32. PMID [16980119]
15. David D, Davidson JR. Treatment of anxiety disorders. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. *Essentials of Clinical Psychopharmacology*. Washington: American Psychiatric Publishing; 2013. p. 637-72.
16. Roy-Byrne P, Russo J, Pollack M, Stewart R, Bystrisky A, Bell J, et al. Personality and symptom sensitivity predictors of alprazolam withdrawal in panic disorder. *Psychol Med*. 2003;33(3):511-8. PMID [12701671]
17. Offidani E, Guidi J, Tomba E, Fava GA. Efficacy and tolerability of benzodiazepines versus antidepressants in anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom*. 2013;82(6):355-62. PMID [24061211]
18. Nardi AE, Valenca AM, Freire RC, Amrein R, Sardinha A, Levitan MN, et al. Randomized, open naturalistic, acute treatment of panic disorder with clonazepam or paroxetine. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;31(2):259-61. PMID [21364347]
19. Pollack MH, Simon NM, Worthington JJ, Doyle AL, Peters P, Toshkov F, et al. Combined paroxetine and clonazepam treatment strategies compared to paroxetine monotherapy for panic disorder. *J Psychopharmacol*. 2003;17(3):276-82. PMID [14513919]
20. Nardi AE, Lopes FL, Valenca AM, Freire RC, Nascimento I, Veras AB, et al. Double-blind comparison of 30 and 60 mg tranylcypromine daily in patients with panic disorder comorbid with social anxiety disorder. *Psychiatry Res*. 2010;175(3):260-5. PMID [20036427]
21. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Hidalgo RB, Janavs J, McElroy SL, Amado D, et al. Randomized, placebo-controlled trial of quetiapine XR and divalproex ER

monotherapies in the treatment of the anxious bipolar patient. *J Affect Disord.* 2013;145(1):83-94. PMID [22920718]

22. Simon NM, Otto MW, Worthington JJ, Hoge EA, Thompson EH, Lebeau RT, et al. Next-step strategies for panic disorder refractory to initial pharmacotherapy: a 3-phase randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(11):1563-70. PMID [19814948]

23. Batelaan NM, Van Balkom AJ, Stein DJ. Evidence-based pharmacotherapy of panic disorder: an update. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012;15(3):403-15. PMID [21733234]

24. Rapaport MH, Wolkow R, Rubin A, Hackett E, Pollack M, Ota KY. Sertraline treatment of panic disorder: results of a long-term study. *Acta Psychiatr Scand.* 2001;104(4):289-98. PMID [11722304]

25. Mavissakalian MR, Perel JM. Long-term maintenance and discontinuation of imipramine therapy in panic disorder with agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56(9):821-7. PMID [12884888]

26. Otto MW, Tolin DF, Simon NM, Pearlson GD, Basden S, Meunier SA, et al. Efficacy of d-cycloserine for enhancing response to cognitive-behavior therapy for panic disorder. *Biol Psychiatry.* 2010;67(4):365-70. PMID [19811776]

27. Prasko J, Zalesky R, Bares M, Horacek J, Kopecek M, Novak T, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) add on serotonin reuptake inhibitors in patients with panic disorder: a randomized, double blind sham controlled study. *Neuro Endocrinol Lett.* 2007;28(1):33-8. PMID [17277734]

28. Mantovani A, Aly M, Dagan Y, Allart A, Lisanby SH. Randomized sham controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex for the treatment of panic disorder with comorbid major depression. *J Affect Disord.* 2013;144(1-2):153-9. PMID [22858212]



# TRANSTORNO DE ANSIEDADE SOCIAL

- ▶ DANIELA ZIPPIN KNIJNIK
- ▶ FERNANDA DE PAULA RAMOS
- ▶ EDUARDO TRACHTENBERG

O TAS, também conhecido como fobia social, caracteriza-se por medo ou ansiedade acentuada acerca de uma ou mais situações sociais em que o indivíduo é exposto a possível avaliação por outras pessoas. Nessas situações, teme agir de forma a demonstrar sintomas de ansiedade, que poderão ser avaliados de forma negativa pelos outros (i.e., será humilhante ou embaraçoso; provocará rejeição ou ofenderá). Os **medos** incluem situações de **interação social** (p. ex., conversar com pessoas), de ser **observado** (p. ex., comer, beber ou escrever em público) ou de **desempenho** (p. ex., falar em público), nas quais **o indivíduo teme estar sendo julgado pelos outros**. As situações sociais são quase sempre evitadas ou enfrentadas com intenso medo ou ansiedade (mínimo 6 meses de duração).<sup>1</sup>

O TAS pode causar prejuízo substancial na qualidade de vida e nos funcionamentos social, acadêmico e ocupacional, além de **maior risco** de desenvolver **transtornos do humor** e **TUSs**.<sup>2</sup>

O TAS é um transtorno altamente prevalente, que apresenta elevadas taxas de comorbidade com outros transtornos psiquiátricos, que geralmente o precedem. É o terceiro transtorno psiquiátrico mais comum, com prevalência em torno de 5%, mas pode variar em razão de instrumentos utilizados. Nos Estados Unidos, a prevalência para 12 meses foi de 7%, e, em outras partes do mundo, variou de 0,5 a 2%.<sup>1</sup> Se não tratado, tende a ser crônico, acometendo os indivíduos por vários anos. O **transtorno da personalidade evitativa** é uma das comorbidades mais frequentemente associadas ao TAS; sua presença indica um prognóstico mais reservado.<sup>3</sup>

A maioria dos casos de TAS tem início na infância e adolescência (50% com sintomas

aos 11 anos, e 80%, aos 20 anos), período em que a diferenciação entre o que é ansiedade normal e o que é ansiedade patológica pode ser particularmente difícil, tornando necessário o reconhecimento de aspectos desenvolvimentais.<sup>4</sup>

De acordo com os critérios do **DSM-5**,<sup>1</sup> a fobia social passa a ser denominada TAS. O especificador “generalizada” foi excluído. Segundo essa nova classificação, foi incluído o especificador “ansiedade somente de desempenho”, quando o medo ou a ansiedade são restritos a falar ou desempenhar algo em público.

Nas duas últimas décadas, o entendimento acerca da natureza do TAS e seu tratamento tem evoluído muito. O crescente reconhecimento dessa condição tem sido acompanhado por opções de tratamento cada vez mais estudadas, tanto farmacológicas quanto psicoterapêuticas, em especial a TCC.<sup>5,6</sup>

Apesar da eficácia das modalidades terapêuticas disponíveis, as taxas de resposta estão entre 50 e 70% ao término de 2 a 3 meses de tratamento, e, mesmo nos pacientes ditos responsivos, pode haver permanência de sintomas ou recorrência a longo prazo. Apenas 20 a 30% dos pacientes experimentam remissão completa dos sintomas sem apresentar prejuízos após o tratamento.<sup>5,7</sup>

Vários fatores, como a gravidade do TAS, a presença de comorbidades, a história de tratamento prévio, a preferência do paciente e o perfil de efeitos adversos, devem ser considerados na escolha do fármaco. Entre os fatores que predizem pior resposta ao tratamento estão a gravidade dos sintomas, a comorbidade com transtornos de ansiedade (em especial TAG, fobia simples) e a baixa expectativa em relação ao tratamento.<sup>8</sup>

## TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE SOCIAL

Como regra, recomenda-se a associação de TCC e medicamentos no tratamento do TAS.

No que se refere aos medicamentos, os **ISRSs, o IRSN venlafaxina e a TCC** são considerados, atualmente, o tratamento de primeira escolha para o TAS. No entanto, de acordo com ECRs e metanálises, evidências indicam que outros fármacos também são úteis no tratamento do TAS, como **IMAOs e BZDs**.<sup>5, 9,10</sup>

A TCC pode ser considerada como primeira escolha ou ser associada ao tratamento farmacológico em qualquer etapa do algoritmo de tratamento do TAS. A seguir, são especificados os passos do seu tratamento farmacológico, lembrando que o objetivo terapêutico é atingir a remissão total dos sintomas. (Fig. 1):

1. Início do tratamento com um **ISRS** ou **venlafaxina** (IRSN)
2. **Aumento** da dose
3. Se ausência de resposta ou resposta parcial:
  - **troca** de medicação (de mesma ou diferente classe)
  - **potencialização**
4. **Outras** estratégias (casos refratários)
5. Tratamento **combinado** (TCC + medicação)
6. **Manutenção** após a remissão



# TRANSTORNO DE ANSIEDADE SOCIAL

\* Resultados controversos

ISRSs ou venlafaxina  
Escitalopram  
Citalopram  
Sertralina  
Paroxetina  
Fluvoxamina  
Fluoxetina\*

+

TCC\*\*

BZD por 2-4 semanas se  
ansiedade intensa

4 semanas

Sem resposta ou  
resposta parcial

Aumento de dose (até  
dose máxima tolerada  
ou recomendada)

8 semanas

Sem resposta ou  
resposta parcial

Responde

3 meses  
sem sintomas

Remissão total

Manutenção  
6 meses a 1 ano

## Troca de medicação:

- ISRS por ISRS
- ISRS por IRSN
- IRSN por ISRS
- ISRS ou IRSN por IMAO

## Potencialização:

- BZD (clonazepam/  
bromazepam)
- Pregabalina
- Uso de antipsicóticos  
(não há evidência)

## Tratamento combinado:

- TCC + ISRS/venlafaxina
- TCC + IMAO

## FIGURA 1 ► ALGORITMO PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE SOCIAL

**Nota:** ISRS = inibidor seletivo da recaptação de serotonina; IRSN = inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina; IMAO = inibidor da monoaminoxidase.

**\*\*A TCC deve ser adicionada em qualquer etapa do algoritmo, de preferência desde o início.**

### INÍCIO DO TRATAMENTO COM UM ISRS OU VENLAFAXINA

Os **ISRSs** são eficazes na redução dos níveis de ansiedade social, na melhora clínica global e no tratamento de suas principais comorbidades, além de apresentarem um perfil seguro e boa tolerabilidade.<sup>5,6,9</sup> Uma metanálise recente demonstrou que o OR de eficácia dos ISRSs varia de 1,98 a 3,41, dependendo do estudo e do fármaco utilizado.<sup>6</sup> Apresentam também eficácia na prevenção de recaída dos sintomas do TAS.<sup>6</sup> Diversos estudos demonstraram que **escitalopram**, **fluvoxamina**, **paroxetina** e **sertralina** foram eficazes no tratamento do TAS.<sup>5,6,9,11</sup> O **citalopram** é citado como tratamento farmacológico de primeira escolha, mas sua eficácia foi investigada para TAS em apenas um ECR.<sup>9</sup> Em relação à fluoxetina, os resultados ainda são controversos.<sup>6,7</sup> Os medicamentos aprovados pela FDA para tratamento do TAS são: paroxetina, sertralina, fluvoxamina, venlafaxina.<sup>5</sup> Quanto aos IRSNs, apenas a venlafaxina tem, até o momento, eficácia testada e comprovada.<sup>5,6,9,11</sup> Uma metanálise não identificou diferenças de eficácia entre escitalopram, paroxetina, sertralina e venlafaxina. Assim, considera-se que a escolha entre um agente ou outro recaia mais sobre o perfil de efeitos adversos inerentes a cada medicamento do que apenas sobre os resultados de eficácia.<sup>12</sup>

Inicia-se o tratamento com um ISRS ou venlafaxina em doses-padrão. As doses totais utilizadas variam da seguinte forma: citalopram (20-60 mg/dia), escitalopram (10-20 mg/dia), fluoxetina (20-60 mg/dia), fluvoxamina (50-300 mg/dia), paroxetina (20-60 mg/dia), sertralina (50-200 mg/dia) e venlafaxina (75-225 mg/dia).<sup>9,13</sup> Sugere-se iniciar o tratamento com a metade da dose mínima eficaz, devido ao possível aumento de sintomas de ansiedade. Geralmente, a resposta ao tratamento é obtida em 4 semanas, podendo demorar até 12 semanas e ser progressiva ao longo de vários meses.<sup>13</sup>

### AUSÊNCIA DE RESPOSTA OU RESPOSTA PARCIAL

Se não houver resposta ou ela for parcial, após as primeiras 4 semanas de tratamento sugere-se o aumento gradual de dose dentro das quantidades especificadas para cada fármaco até que seja obtida melhora sintomática o mais próximo possível da remissão,

sem efeitos adversos que possam comprometer a adesão terapêutica.

Após 12 semanas do início do tratamento, em indivíduos não responsivos ou com resposta parcial às primeiras estratégias de tratamento, é necessário trocar ou potencializar a medicação.<sup>5</sup> Não há estudos indicando que a troca de medicação por outra de mesma ou diferente classe (ISRS, IRSN, IMAO) seja superior a qualquer uma das estratégias de potencialização. Assim, essas alternativas foram propostas na mesma etapa do algoritmo de tratamento e devem ser avaliadas e escolhidas de acordo com cada caso. Se a primeira escolha de tratamento foi a TCC, sugere-se, nesse momento, início de tratamento farmacológico ou a associação deste com um novo protocolo de TCC.

## TROCA DE MEDICAÇÃO (DA MESMA CLASSE OU DIFERENTE)

Infelizmente, ainda há pouca evidência sobre qual seria o próximo passo. Recomenda-se a troca de um ISRS por venlafaxina ou por um IMAO (fenelzina).<sup>11,13</sup> Embora os IMAOs apresentem um perfil de efeitos adversos menos favorável do que os ISRSs e a venlafaxina e demandem adesão a uma dieta específica (pobre em tiramina), eles podem ser considerados nesse momento.<sup>5,9,11,13</sup>

Os IMAOs mais estudados com eficácia comprovada para o TAS são a fenelzina e a moclobemida.<sup>5,6,11</sup> Uma metanálise recente demonstrou que a chance de melhora dos sintomas do TAS com uso de IMAOs varia de 2,96 vezes para os IMAOs reversíveis (moclobemida) a 7,22 vezes para os IMAOs não reversíveis (fenelzina), 2,78 vezes para ISRSs e 2,42 vezes para IRSNs.<sup>6</sup>

## POTENCIALIZAÇÃO

Os BZDs são considerados medicamentos eficazes no TAS (clonazepam e bromazepam), mas não de primeira escolha, devido ao seu perfil de efeitos colaterais e ao risco de abuso e dependência.<sup>5,9,13</sup> Apesar de serem amplamente utilizados na prática clínica, apenas 2 ECRs demonstraram seus efeitos positivos no TAS.<sup>5</sup>

Os BZDs podem ser utilizados junto com um ISRS/IRSN para indivíduos com resposta parcial, como estratégia de potencialização nas primeiras semanas do tratamento,<sup>14</sup> ou para indivíduos refratários. Recomenda-se que os BZDs sejam utilizados por período curto (2-4 semanas), já que não apresentam benefício em longo prazo, e devido ao risco de dependência,<sup>14</sup> mas muitas vezes são usados por até 12 anos. Em relação à interrupção, os problemas podem ser minimizados por meio de retirada lenta e gradual

da medicação.

O **anticonvulsivante pregabalina**, análogo do GABA que tem como suposto mecanismo de ação a modulação dos canais de cálcio voltagem-dependentes, foi estudado em 2 ensaios clínicos controlados por placebo (N = 329 e N = 125). Em doses até 450 mg/dia, a eficácia da pregabalina foi semelhante à do placebo; entretanto, em doses acima de 600 mg/dia, foi superior.

Assim, essa medicação pode ser considerada uma estratégia de potencialização.<sup>15</sup>

## OUTRAS ESTRATÉGIAS/CASOS REFRATÁRIOS

### ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

A **risperidona** foi eficaz como tratamento adjuvante ao uso de ISRSs, no TAS, em um estudo aberto, assim como o **aripiprazol**. A **olanzapina** se mostrou superior ao placebo em monoterapia, porém o estudo contou com apenas 12 indivíduos. A **quetiapina** demonstrou resultados positivos em um estudo aberto, mas 2 estudos controlados posteriores, um de efeito agudo e outro de efeitos crônicos, não mostraram superioridade dela em relação ao placebo no tratamento do TAS.

Dessa forma, ainda faltam evidências que justifiquem o uso dessa classe de medicamentos no TAS, a não ser como adjuvantes nos casos em que outras estratégias tenham falhado.<sup>15</sup>

### ANTICONVULSIVANTES

Além da **pregabalina**, já detalhada anteriormente, outros anticonvulsivantes também foram estudados no TAS. A **gabapentina** mostrou-se eficaz em um pequeno estudo preliminar com 8 participantes. O **levetiracetam** mostrou benefício em um estudo aberto, mas não em 2 estudos controlados subsequentes. O **topiramato** apresentou eficácia em um estudo aberto. A **tiagabina** foi testada em 2 estudos, um aberto e um fechado, tendo resultado positivo em ambos. O **AVP** mostrou benefício em um dos 2 estudos abertos em que foi testado.<sup>15</sup>

► **CANABIDIOL** Esse componente não psicomimético da maconha tem sido testado no tratamento do TAS, principalmente por estudiosos brasileiros, e os resultados são promissores, ainda que preliminares.<sup>16</sup>

► **OCITOCINA** Um ECR demonstrou que administração intranasal de ocitocina **reduziu a reatividade da amígdala** em indivíduos com TAS.<sup>17</sup>

## TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

A **remissão** ocorre quando o paciente obtém resolução completa dos sintomas por um **mínimo de 3 meses**. O instrumento mais utilizado para aferir resposta e remissão de sintomas no TAS é a **LSAS**. Havendo remissão, recomenda-se manter a dose por pelo menos **mais 6 meses<sup>9,11</sup> a 1 ano**, segundo outro estudo.<sup>13</sup>

Estudos mostram que a associação de TCC aos medicamentos ajuda a manter a melhora a longo prazo, mesmo após a retirada do medicamento, e, por essa razão, deve ser considerada também em tal etapa.<sup>5</sup>

Períodos mais prolongados de tratamento podem ser necessários em casos de pacientes **ainda sintomáticos**, com **comorbidade**, sintomas **graves**, **história prévia de recaída**, **início precoce** da doença e **transtorno da personalidade**.

## TRATAMENTO COMBINADO

Estudos mencionam a importância de associações de fármacos e psicoterapia como possíveis alternativas para pacientes com TAS refratário.<sup>5,9,18</sup>

Um ensaio clínico com 124 pacientes com TAS comparou fenelzina, TCC, tratamento combinado e placebo. Houve maior redução na LSAS no grupo de tratamento combinado, seguido pelas estratégias individuais e, por último, grupo placebo.<sup>18</sup>

Quanto ao tratamento combinado, em um ensaio clínico, a D-cicloserina, um agonista parcial do receptor glutamatérgico NMDA, mostrou-se superior ao placebo quando combinada à terapia de exposição e promissora como terapia adjunta, visto que tem demonstrado aumentar a capacidade de aprendizado e memória.<sup>12</sup> Outros 3 estudos posteriores demonstraram resultados controversos da D-cicloserina como estratégia de potencialização da TCC.<sup>19,20</sup>

## TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTAL NO TRANSTORNO DE ANSIEDADE SOCIAL

A TCC é uma das opções terapêuticas mais investigadas no tratamento do TAS. Ela tem por objetivo **modificar comportamentos**, como a **esquiva de situações sociais**, que, embora impeçam o surgimento da ansiedade ou diminuam sua intensidade, são responsáveis pela perpetuação dos sintomas, pelo alívio que proporcionam e que, dessa forma, funcionam como reforço.

No TAS são consideradas cruciais as crenças disfuncionais que o indivíduo tem em

relação a ser avaliado pelos outros ou de que seus sintomas sejam percebidos e ele possa passar por situações de embaraço. Segundo o modelo cognitivo, essas crenças teriam um papel importante no surgimento e na manutenção dos sintomas de ansiedade, e sua modificação é um dos objetivos da TCC.

A TCC é considerada tratamento de primeira escolha no TAS, podendo ser realizada tanto como monoterapia como combinada à farmacoterapia. No entanto, poucos estudos estão disponíveis até o momento quanto à melhor sequência de uso de farmacoterapia, psicoterapia e/ou sua combinação. Essa decisão varia de acordo com cada paciente.<sup>5</sup>

A TCC inclui essencialmente as seguintes técnicas: (1) psicoeducação sobre o TAS – suas manifestações, comportamentos que perpetuam o transtorno, crenças disfuncionais que contribuem para os sintomas – e sobre o tratamento (TCC e medicamentos); (2) relaxamento muscular progressivo – objetiva a redução dos sintomas fisiológicos em situações sociais desencadeadoras de ansiedade; (3) treinamento de habilidades sociais – visa à aquisição de novas habilidades sociais, com consequente domínio da ansiedade para lidar com as situações sociais (p. ex., manter uma conversação, ser assertivo em situações sociais); (4) exposição na imaginação e ao vivo – objetiva diminuir a esquia fóbica (p. ex., solicitar informações a um estranho na rua, resistir às pressões de um vendedor, abordar uma garota em uma festa, fazer um *role play* com o terapeuta de uma entrevista solicitando um emprego); (5) técnicas de reestruturação cognitiva – têm por objetivo questionar os pensamentos automáticos disfuncionais e gerar pensamentos alternativos mais realistas; (6) exposição e reestruturação cognitiva combinadas; (7) vídeo feedback.<sup>6,21</sup>

A efetividade da TCC no TAS em adultos está documentada em pelo menos 5 estudos de metanálise.<sup>6,21</sup> A TCC auxilia na redução dos sintomas de ansiedade, dos comportamentos evitativos, do medo de interação e desempenho sociais, bem como na redução da incapacitação e depressão associadas.<sup>18</sup> Pode ser realizada individualmente ou em grupo, e as evidências quanto à superioridade de uma modalidade em relação à outra ainda são controversas.<sup>21</sup> Estudos que compararam o tratamento medicamentoso e a TCC sugerem início de ação mais imediato com o primeiro e maior manutenção da melhora (de até 5 anos) com a segunda.<sup>5,6,10</sup>

Resultados preliminares apontam para uma possível efetividade de protocolos de TCC virtual no tratamento do TAS devido ao maior acesso ao tratamento e melhor custo-benefício (realidade virtual ou internet).<sup>22</sup>

## TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE SOCIAL NA



## PRESENÇA DE COMORBIDADES

As pesquisas geralmente excluem indivíduos com comorbidades, sendo a indicação do tratamento desses casos baseada mais na experiência clínica do que em evidências científicas. Dois transtornos psiquiátricos comórbidos merecem atenção especial, pois interferem nesse fluxograma de tratamento: o TP e o TB. No TP, ou alto nível de ansiedade, é recomendado iniciar a farmacoterapia com doses menores e/ou associar um BZD. Nos casos de comorbidade com o TB, como regra, o tratamento resume-se em primeiro estabilizar o humor e em seguida escolher um agente para o TAS.

Algumas fontes sugerem o uso de **gabapentina**<sup>23</sup> e de **quetiapina**<sup>23</sup> para controle de sintomas ansiosos em pacientes com TB. Quando houver depressão comórbida, deve-se dar preferência ao tratamento com antidepressivos em detrimento dos BZDs.<sup>24</sup>

## TRANSTORNO DE ANSIEDADE SOCIAL SOMENTE DE DESEMPENHO

Os  **$\beta$ -bloqueadores** apresentam atuação restrita no tratamento do transtorno de ansiedade social somente de desempenho.<sup>15</sup> Esses medicamentos diminuem os sintomas de hiperatividade adrenérgica – taquicardia, tremor e rubor facial. Nesse sentido, mitigam os sintomas periféricos, mas não a experiência emocional do paciente. São ineficazes para a comorbidade, e seu **uso crônico pode levar a depressão**. Os  $\beta$ -bloqueadores podem ser usados em dose única (propranolol 10-40 mg, atenolol 12,5-50 mg), cerca de 20 a 30 minutos antes da exposição à situação ansiogênica (proferir uma palestra, tocar um instrumento, falar em público).

Os **BZDs** podem ser utilizados como segunda escolha, mas deve-se evitar a prescrição de doses que possam causar sedação e/ou **dificultar** o desempenho, a habituação da ansiedade e a diminuição do comportamento evitativo. Esses medicamentos devem ser ministrados alguns minutos antes da situação de desempenho.

Embora não existam estudos examinando diretamente o uso de ISRSs para o transtorno de ansiedade social somente de desempenho, uma análise de 3 estudos com paroxetina sugere o uso desse medicamento como **estratégia alternativa**.<sup>5</sup>

A **TCC, principalmente a terapia de exposição isolada** ou em associação com fármacos, é a base do tratamento do transtorno de ansiedade social somente de desempenho.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TAS é um transtorno altamente prevalente e incapacitante. Os **ISRSs** constituem o

tratamento farmacológico de primeira escolha. A TCC também é um tratamento de primeira escolha para o TAS, podendo ser realizada a qualquer momento do algoritmo proposto em associação com os psicofármacos. De preferência, deve ser instituída desde o início do tratamento, em conjunto aos medicamentos. Essas 2 estratégias combinadas constituem a melhor abordagem que se pode oferecer a um paciente com TAS.

## REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
2. Stein M, Stein D. Social anxiety disorder. Lancet. 2008;371(9618):1115-25. PMID [18374843]
3. Cox BJ, Turnbull DL, Robinson J, Grant BF, Stein MB. The effect of avoidant personality disorder on the persistence of generalized social anxiety disorder in the general population: results from longitudinal, nationally representative mental health survey. Depression and Anxiety. 2011;28:250-5. PMID [21308885]
4. Beesdo K, Knappe S, Pine D. Anxiety and anxiety disorders in children and adolescents: developmental issues and implications for DSM-V. Psychiatr Clin North Am. 2009;32:483-524. PMID [19716988]
5. Blanco C, Bragdon LB, Schneier FR, Liebowitz MR. The evidence-based pharmacotherapy of social anxiety disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 2013;16(1):235-49. PMID [22436306]
6. Canton J, Scott KM, Glue P. Optimal treatment of social phobia: systematic review and meta-analysis. Neuropsychiatr Dis Treat. 2012; 8:203-15. PMID [22665997]
7. Blanco C, Raza MS, Schneier FR, Liebowitz MR. The evidence-based pharmacological treatment of social anxiety disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 2003;6(4):427-442. PMID [14609440]
8. Mululo SC, Menezes GB, Vigne P, Fontenelle LF. A review on predictors of treatment outcome in social anxiety disorder. Rev Bras Psiquiatr. 2012;34(1):92-100. PMID [22392395]
9. Levitan MN, Chagas MH, Crippa JA, Manfro GG, Hetem LA, Andrada NC, et al. [Guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of social anxiety disorder]. Rev Bras Psiquiatr. 2011;33(3):292-302. PMID [21971784]
10. Willutzki U, Teismann T, Schulte D. Psychotherapy for social anxiety disorder: long-term effectiveness of resource-oriented cognitive-behavioral therapy and cognitive



- therapy in social anxiety disorder. *J Clin Psychol*. 2012;68:581-91. PMID [22467361]
11. National Institute for Mental Health and Care Excellence. Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment. Manchester: NICE; 2013. (NICE Clinical Guideline; 159).
  12. Jørstad-Stein E, Heimberg R. Social phobia: an update on treatment. *Psychiatr Clin North Am*. 2009;32:641-63. PMID [19716995]
  13. Stein DJ, Baldwin DS, Bandelow B, Blanco C, Fontenelle LF, Lee S, et al. A 2010 evidence-based algorithm for the pharmacotherapy of social anxiety disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2010;12(5):471-7. PMID [20686872]
  14. Davidson JR. Pharmacotherapy of social phobia. *Acta Psychiatr Scand*. 2003; (417):65-71. PMID [12950437]
  15. Nunes EA, Hallak J. Tratamento farmacológico: outros medicamentos e casos refratários. In: Nardi AE, Quevedo J, Da Silva AG, organizadores. *Transtorno de ansiedade social: teoria e clínica*. Porto Alegre: Artmed; 2014. p. 113-9.
  16. Crippa JA, Zuardi AW, Hallak JE. Therapeutical use of the cannabinoids in psychiatry. *Rev Bras Psiquiatr*. 2010;32 Suppl 1:S56-66. PMID [20512271]
  17. Labuschagne I, Phan KL, Wood A, Angstadt M, Chua P, Heinrichs M, et al. Oxytocin attenuates amygdala reactivity to fear in generalized social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(12):2403-13. PMID [20720535]
  18. Blanco C, Heimberg RG, Schneier FR, Fresco DM, Chen H, Turk CL, et al. A placebo-controlled trial of phenelzine, cognitive behavioral group therapy, and their combination for social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(3):286-95. PMID [20194829]
  19. Smits JA, Hofmann SG, Rosenfield D, Deboer LB, Costa PT, Simon NM, et al. D-cycloserine augmentation of cognitive behavioral group therapy of social anxiety disorder: prognostic and prescriptive variables. *J Consult Clin Psychol*. 2013. [Epub ahead of print]. PMID [23937345]
  20. Hofmann SG, Smits JA, Rosenfield D, Simon N, Otto MW, Meuret AE, et al. D-cycloserine as an augmentation strategy with cognitive-behavioral therapy for social anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2013;170(7):751-8. PMID [23599046]
  21. Acarturk C, Cuijpers P, van Straten A, Graaf R. Psychological treatment of social anxiety disorder: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2009;39:241-254. PMID [18507874]
  22. Andersson G, Carlbring P, Furmark T. Therapist experience and knowledge acquisition in internet-delivered CBT for social anxiety disorder: a randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2012;7(5):e37411. PMID [22649526]

23. Schaffer A, McIntosh D, Goldstein B, Rector N, McIntyre R, Beaulieu S, et al. The Canadian Network For Mood And Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders. *Ann Clin Psychiatry*. 2012;24(1):6-22. PMID [22303519]
24. Freire RCR. Tratamento farmacológico-benzodiazepínicos. In: Nardi AE, Quevedo J, Da Silva AG, organizadores. *Transtorno de ansiedade social: teoria e clínica*. Porto Alegre: Artmed; 2014. p.105-12.



# TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

▶ **CAROLINA BENEDETTO GALLOIS**

▶ **LUCIANA LOPES MOREIRA**

▶ **HELENA DIAS DE CASTRO BINS**

▶ **YGOR ARZENO FERRÃO**

O TAG é caracterizado por ansiedade e preocupações excessivas relacionadas a diversos eventos, circunstâncias e/ou situações da vida diária. A ansiedade não é facilmente controlada, causando sofrimento, prejuízos ou incapacitações importantes na vida do indivíduo. O excesso de preocupação pode ser acompanhado por inquietude, dificuldades de concentração, lapsos de memória (“brancos”), alterações no sono, fadiga, irritabilidade e tensão muscular, além de outros sintomas somáticos.<sup>1</sup>

O curso do transtorno pode ser crônico ou intermitente, apresentando uma prevalência durante a vida em torno de 5,7%, segundo estudos norte-americanos,<sup>2</sup> e variando de 0,1 a 6,9%, em estudos europeus.<sup>3</sup> A média de idade do início dos sintomas é de 31 anos, e a doença tende a ser 2 vezes mais prevalente em mulheres do que em homens.<sup>3</sup> Os critérios do DSM-5 incluem, ainda, um período mínimo de 6 meses para o diagnóstico, além da ocorrência em diferentes contextos da vida do indivíduo.

As causas do TAG vêm sendo estudadas e parecem relacionar-se tanto a eventos de vida traumáticos como a alterações neurobiológicas e genéticas.<sup>4</sup> Estudos com gêmeos apontam uma herdabilidade moderada, de fraca intensidade, se comparada aos demais transtornos de ansiedade.<sup>5</sup> Estudos genéticos sugerem que o TDM e o TAG apresentam bases genéticas comuns.<sup>1</sup> As alterações neurobiológicas do TAG estão relacionadas a disfunções em neurotransmissores, como GABA, serotonina e noradrenalina.<sup>4</sup> Postula-se que disfunções na amígdala e no córtex cingulado anterior tenham papel primário nesse transtorno. Estudos escassos de neuroimagem mostram que a intensidade de ativação da amígdala, do córtex pré-frontal medial e do córtex cingulado anterior está

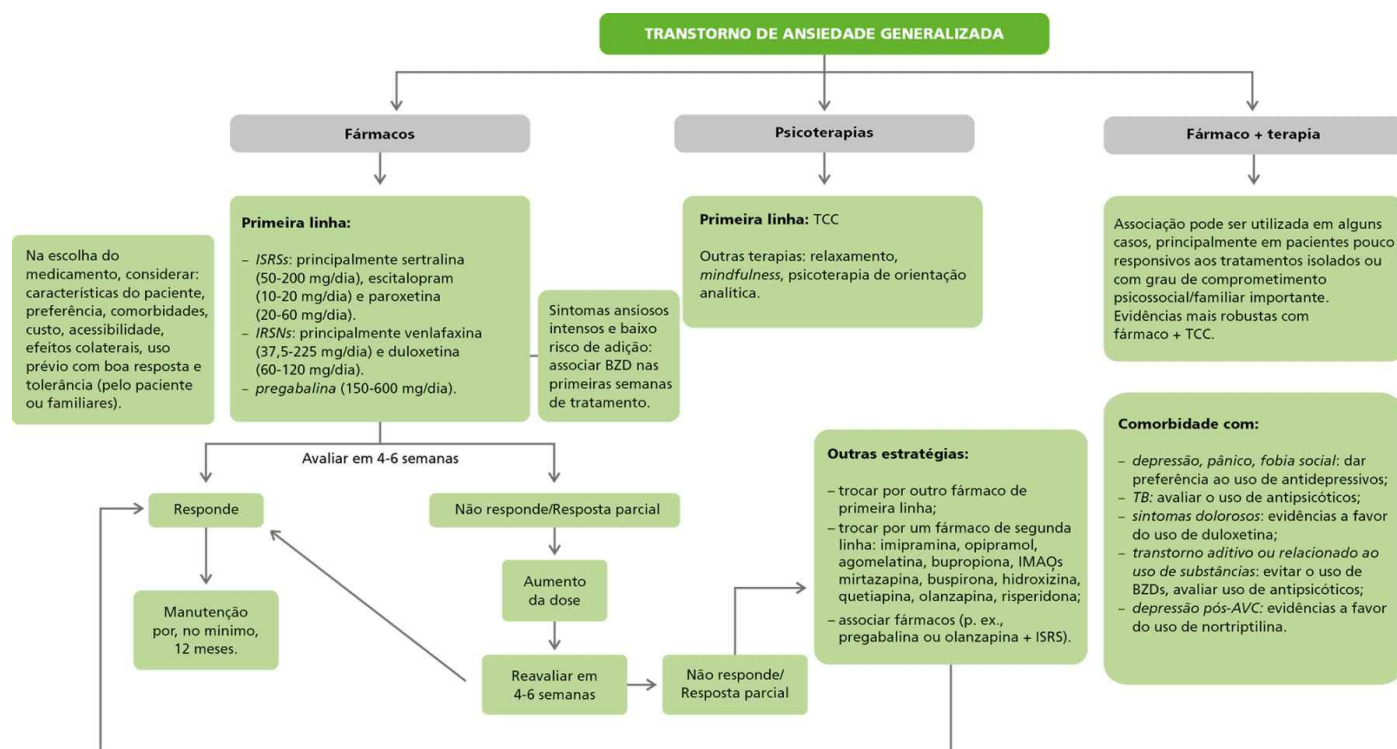
associada com a gravidade dos sintomas e com possível resposta a determinados fármacos, como a venlafaxina.

A principal comorbidade psiquiátrica associada ao TAG é a depressão, ocorrendo em 3 de cada 5 pacientes afetados pelo transtorno.<sup>1</sup> A associação com transtornos da personalidade reduz a resposta ao tratamento. Sempre que associado a alguma comorbidade, o transtorno tende a ter pior prognóstico e a causar maior prejuízo na vida do indivíduo.<sup>1</sup>

Nos serviços de atendimento primário, 45% dos casos de TAG não são diagnosticados corretamente.<sup>4</sup> Muitas queixas dos pacientes costumam ser confundidas com quadros de doenças físicas, levando, com frequência, a exames e gastos desnecessários. Algumas patologias clínicas precisam ser avaliadas antes do diagnóstico de TAG, como, por exemplo, o hipertireoidismo. Outras doenças relacionadas ao estresse, como cefaleias, fibromialgia ou síndrome do intestino irritável, costumam acompanhar o diagnóstico do transtorno.

## **TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA**

Os tratamentos disponíveis para TAG incluem fármacos e psicoterapias. Considera-se como tratamento de primeira linha ISRSs, IRSNs, pregabalina e TCC.<sup>4</sup> Embora avanços tenham sido realizados nos últimos anos para o tratamento do TAG, cerca de 50% dos pacientes com essa patologia têm pobre resposta aos tratamentos de primeira linha, de modo que diferentes medicações têm sido estudadas para seu tratamento. Outros medicamentos utilizados incluem BZDs, ADTs, outros antidepressivos (agomelatina, bupropiona, IMAOs), anticonvulsivantes, buspirona, hidroxizina, riluzol e APs (Fig. 1).<sup>4</sup>



**FIGURA 1 ► ALGORITMO PARA TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA**

A escolha do fármaco deve ser individualizada, levando-se em consideração as características do paciente, como preferência, comorbidades, custo, acessibilidade, efeitos colaterais e uso prévio com boa resposta e tolerância (pelo paciente ou familiares). Se não há início de resposta em até 4 a 6 semanas, é improvável que o medicamento vá ser eficaz. Assim, deve-se trocar por outro agente de primeira linha, por um de segunda linha ou associar medicamentos, apesar de existirem poucas evidências para embasar tais recomendações. Não há consenso sobre a duração do tratamento, mas estima-se que se deva continuar a medicação por pelo menos 12 meses após a estabilização dos sintomas, visto que a chance de recaída é bastante alta.<sup>6</sup> Existem poucos estudos comparando tratamentos isolados com fármacos ou psicoterapia com o tratamento combinado. No entanto, como as duas formas de tratamento são comprovadamente eficazes, parece razoável a recomendação de associá-los sempre que possível.<sup>4</sup>

O curso do TAG costuma flutuar entre sindrômico e subsindrômico, atingindo taxas de remissão total muito baixas ao longo da vida. A obtenção da remissão total reduz o risco de recaídas, devendo ser esse, portanto, o objetivo do tratamento. Um estudo de *follow-up* de 5 anos com 167 pacientes com TAG<sup>7</sup> mostrou taxas de recaída de 27% nos pacientes que haviam atingido remissão total dos sintomas contra 39% dos que haviam obtido remissão parcial. Problemas psicossociais, como dificuldades nas

relações familiares/sociais, podem dificultar a obtenção da remissão total.<sup>7</sup> O acréscimo de medidas socioambientais e psicoterápicas ao tratamento medicamentoso pode melhorar a taxa de resposta. A avaliação da resposta ao tratamento na maioria dos estudos é feita por meio da HAM-A, que avalia os sintomas somáticos e psíquicos da ansiedade. A remissão é geralmente definida como escore na HAM-A menor ou igual a 7.<sup>8</sup>

## PSICOFÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

### PRIMEIRA LINHA

► **INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA** Os ISRSs são considerados como de primeira linha para o tratamento do TAG com base em ECRs controlados por placebo e em *guidelines* internacionais.<sup>4,9</sup> Os estudos demonstram eficácia especialmente de escitalopram, paroxetina e sertralina.<sup>4</sup> São fármacos de preferência para pacientes que apresentam comorbidade com depressão, pânico e fobia social. Eles também foram descritos como mais eficazes no tratamento de sintomas psíquicos do TAG (tensão, apreensão, preocupação) quando comparados aos BZDs, que são mais eficazes nos sintomas autonômicos e somáticos do transtorno.<sup>10</sup>

- **PAROXETINA** Considerada eficaz para os tratamentos agudo e de longo prazo e para a prevenção de recaídas, segundo ensaios clínicos,<sup>1</sup> em doses de 20 a 60 mg/dia. É aprovada, nos EUA, para TAG. Tanto a paroxetina quanto a imipramina mostraram eficácia (principalmente nos sintomas psíquicos da ansiedade) em um estudo controlado com clorodesmetildiazepam.<sup>7,10</sup>

- **ESCITALOPRAM** Considerado eficaz para os tratamentos agudo e de longo prazo e para a prevenção de recaídas, segundo ensaios clínicos,<sup>1</sup> em doses de 10 a 20 mg. Apresenta boa taxa de tolerabilidade<sup>11</sup> e é aprovado, nos EUA, para TAG.<sup>7</sup>

Uma revisão apontou o escitalopram como mais efetivo que o placebo e pelo menos tão eficaz quanto a paroxetina em reduzir os sintomas de ansiedade segundo a HAM-A. Além disso, foi superior ao placebo na melhora de sintomas de ansiedade, disfunção e qualidade de vida em três *trials* de 8 semanas, em dose de 10 a 20 mg. Em um grande estudo controlado por placebo, 10 mg de escitalopram foram superiores a 20 mg de paroxetina, além de ter sido superior também ao placebo. O uso prolongado de escitalopram por 74 semanas foi superior ao placebo em termos de prevenção de recaída.

- **SERTRALINA** Considerada eficaz para os tratamentos agudo e em longo prazo e prevenção de recaídas. As doses sugeridas variam entre 50 e 200 mg/dia,<sup>12,13</sup> sendo considerado o fármaco de melhor tolerabilidade entre diversos tratamentos para TAG em uma revisão sistemática.<sup>9</sup> Mostrou-se superior ao placebo em estudos duplos-cegos controlados com duração de 10 e 12 semanas.<sup>7</sup>

- **FLUOXETINA** Os dados a respeito do uso da fluoxetina no TAG são bastante controversos. Alguns autores não a citam como tratamento com boa eficácia para o transtorno,<sup>8</sup> porém, foi considerada como bastante eficaz em termos de resposta (melhora de 50% ou mais na HAM-A) e remissão (HAM-A menor ou igual a 7) em uma revisão sistemática que comparou diversas substâncias no tratamento do TAG.<sup>9</sup> A fluoxetina parece ter uma pior resposta em mulheres quando comparadas aos homens, especialmente naquelas com início tardio do transtorno.

- **CITALOPRAM** Estudos iniciais apontaram resultados positivos com doses de 10 a 60 mg. Um estudo com 100 pacientes com diagnóstico de TAG comparou o uso de venlafaxina 150 mg com citalopram 20 mg, tendo concluído, ao fim de 12 semanas, que a venlafaxina teve maior redução de sintomas na HAM-A.<sup>14</sup> Como poucos estudos foram realizados com citalopram no TAG, ele não costuma ser recomendado como primeira escolha no transtorno.

- **FLUVOXAMINA** Não há, até o momento, evidências que sustentem seu uso no TAG.

► **INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E NORADRENALINA** Cerca de 40% dos psiquiatras prescreve IRSNs como medicamentos de primeira escolha para o TAG, e 41%, como segunda escolha.<sup>15</sup> O tempo médio de tratamento recomendado com os IRSNs para o TAG é de 12 meses após a estabilização dos sintomas.<sup>16</sup>

- **VENLAFAXINA** Ambas as formas de apresentação (liberação imediata e prolongada) mostram eficácia, com taxas de remissão variando de 28 a 62,5% para doses de 37,5 a 225 mg por dia. O período mínimo recomendado de uso é de 6 meses, com taxas de recaída variando de 10 (após 6 meses sem uso) a 33% (após 12 meses sem uso). Em caso de recaída, há evidências de que o paciente voltará a melhorar caso torne a usar o mesmo medicamento.

- **DULOXETINA** Aprovada pela FDA para uso no TAG desde 2007. Em estudos

duplos-cegos, controlados por placebo, a duloxetina, em doses de 60 a 120 mg/dia, em um período de 9 a 10 semanas, foi mais eficaz que o placebo para controle da ansiedade, inclusive em pacientes com mais de 65 anos de idade.<sup>17</sup> A magnitude de melhora foi semelhante à da venlafaxina de liberação prolongada. Em 52 semanas de avaliação, a duloxetina foi eficaz em prevenir ou atrasar recaída do TAG.<sup>17</sup> Náusea foi o único efeito colateral que proporcionou descontinuação do tratamento com a duloxetina quando comparada ao placebo, mas não diferiu significativamente da venlafaxina.<sup>17</sup> Pacientes com sintomas dolorosos na vigência de TAG parecem se beneficiar especialmente com o uso de duloxetina.

- **DESVENLAFAXINA** Não há, até o momento, estudos sobre o uso da desvenlafaxina para tratamento do TAG. No entanto, como se trata de uma molécula semelhante à venlafaxina e alguns trabalhos mostram que os sintomas de ansiedade em pacientes deprimidos melhoraram com o uso de venlafaxina, especula-se que possa ter a mesma eficácia dos IRSNs.

- **MILNACIPRANO** Não há, até o momento, estudos sobre o milnaciprano para tratamento do TAG, nem menção de melhora de sintomas ansiosos com seu uso.

- ▶ **PREGABALINA** Resultados de ECRs e metanálises indicam que a pregabalina é eficaz tanto no tratamento agudo quanto na prevenção de recaídas no TAG. O tamanho de efeito da pregabalina parece ser superior ao dos antidepressivos (TE = 0,50).<sup>18</sup> Uma revisão organizou um algoritmo baseado em evidências da literatura sobre eficácia, tolerabilidade e custos dos tratamentos para TAG e colocou a pregabalina como primeira escolha, seguida da venlafaxina e dos ISRSs.<sup>19</sup> Seu efeito ansiolítico começa rapidamente, já no quarto dia, para os sintomas tanto físicos quanto psíquicos do TAG, e as doses utilizadas variam de 150 a 600 mg. O tratamento deve ser mantido por, pelo menos, 12 meses após estabilização dos sintomas.<sup>6</sup> Além disso, é mais eficaz e traz menor custo que o uso de BZDs associados aos ISRSs ou IRSNs. É aprovada para TAG na Europa.<sup>7</sup>

## SEGUNDA LINHA

- ▶ **ANSIOLÍTICOS**

- **BENZODIAZEPÍNICOS** Alprazolam, lorazepam e diazepam têm eficácia comprovada no tratamento do TAG,<sup>4</sup> início de ação rápido e são relativamente seguros. No entanto, o potencial de sedação e sua capacidade de gerar tolerância, dependência e sintomas de retirada limitam o uso em longo prazo. Recomenda-se que os BZDs sejam



utilizados apenas no início do tratamento, por curtos períodos, geralmente associados a um antidepressivo, enquanto o efeito deste ainda não é consistente. Não é recomendado a pacientes que tenham história de TUSs.<sup>7</sup>

- **AZAPIRONAS** Uma metanálise encontrou 36 estudos com buspirona em TAG, abrangendo cerca de 6 mil pacientes. As azapironas, incluindo a buspirona, foram superiores ao placebo no tratamento do transtorno. O NNT foi de 4,4 (IC 95%, variando de 2,16 a 15,4). Esse mesmo estudo concluiu que as azapironas podem ser menos eficazes que os BZDs, os antidepressivos e a psicoterapia. Os efeitos colaterais são leves e bem tolerados. Não se recomenda como alternativa de primeira linha no tratamento do TAG.

## ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

- **IMIPRAMINA** Estudos controlados apoiam o uso da imipramina e dos ADTs para o tratamento do TAG, pois reduzem substancialmente os sintomas de ansiedade. Especialmente no início do tratamento, os ADTs podem causar efeitos adversos, como aumento da ansiedade, efeitos anticolinérgicos, sedação ou ganho de peso, de maneira que não são considerados como primeira linha de tratamento. A latência para o início do efeito do tratamento é de cerca 2 a 6 semanas.<sup>4</sup>

A imipramina apresentou a melhor resposta ansiolítica quando comparada ao diazepam, principalmente nos sintomas psíquicos de tensão, apreensão e preocupação. A redução dos sintomas foi reportada por 73% dos pacientes tratados com imipramina, 69% com trazodona, 66% com diazepam e 47% com placebo.<sup>20</sup> Em outro estudo, o alprazolam foi muito mais efetivo em reduzir os sintomas somáticos, enquanto a imipramina melhorou as características psíquicas da ansiedade e da depressão, como hostilidade, sensibilidade interpessoal e paranoia.<sup>21</sup>

- **NORTRIPTILINA** Em relação à nortriptilina, achados sugerem que essa substância possa tratar a depressão comórbida com TAG.

- **OPIPRAMOL** O opipramol é um composto tricíclico, mas não apresenta a propriedade de recaptação como os demais ADTs. Tem grande potencial de bloqueio  $D_2$ ,  $5-HT_2$  e  $H_1$  e grande afinidade aos receptores sigma. Estudos controlados comparando opipramol, alprazolam e placebo mostraram eficácia superior dos 2 compostos ativos, de modo que houve melhora global em 63% dos pacientes que utilizaram opipramol, 64% dos que utilizaram alprazolam e 47% dos que utilizaram placebo. Esses dados foram corroborados por outros estudos com bom delineamento.<sup>4</sup>

## ► OUTROS ANTIDEPRESSIVOS

- **AGOMELATINA** Um ECR duplo-cego com agomelatina mostrou superioridade sobre o placebo em doses de 25 a 50 mg/dia em 12 semanas.<sup>22</sup> Contudo, mais estudos são necessários para sugerir a agomelatina como primeira linha no tratamento do TAG.
- **MIRTAZAPINA** Um estudo aberto com dose fixa de 30 mg/dia por 12 semanas encontrou redução de 50% no escore da HAM-A em 79,5% dos pacientes e remissão dos sintomas de TAG em 36,4%. Por não ser controlado por placebo e ter tamanho amostral pequeno, deve-se considerar tais resultados com cautela, havendo necessidade de mais estudos para confirmar e embasar seu uso como primeira linha.<sup>23</sup>
- **BUPROPIONA** A bupropiona teve eficácia comparada à do escitalopram em um ECR duplo-cego de 12 semanas, com doses entre 150 e 300 mg/dia na apresentação XL. Contudo, o tamanho amostral pequeno e a falta de mais estudos não apoiam o uso da bupropiona XL como tratamento de primeira linha para o TAG.<sup>24</sup>
- **IMAOs** Não foram encontradas evidências de eficácia dos IMAOs em pacientes com TAG.

## ► ANTIPSICÓTICOS

- **QUETIAPINA** Entre os APs, a quetiapina parece ter o efeito mais robusto de eficácia no TAG.<sup>25</sup> Essa substância, entretanto, ainda não foi aprovada para o tratamento do transtorno e pode somente ser considerada para uso em pacientes em que os tratamentos-padrão mostraram-se ineficazes ou não tolerados. No TAG, é utilizada em doses muito menores do que para o tratamento da esquizofrenia. Estudos mostram que a quetiapina XR (50-300 mg/dia), em monoterapia, é efetiva em melhorar os sintomas de ansiedade em pacientes idosos já na primeira semana de tratamento. Sua eficácia foi comparável ao uso de escitalopram 10 mg na oitava semana de tratamento.<sup>26</sup> Seu uso em monoterapia também reduziu o risco da recorrência dos sintomas de ansiedade nos pacientes com TAG estabilizados.<sup>27</sup> Nas doses de 150 mg/dia (tratamento agudo) e 50 a 300 mg/dia (tratamento de manutenção), trouxe melhora para a qualidade de vida, o funcionamento global e a qualidade do sono nos pacientes com TAG.<sup>28</sup>

Outros estudos sugerem que a quetiapina em baixas doses, somada à terapia tradicional, pode ser útil no tratamento do TAG resistente, levando a taxas de remissão de 72%.<sup>29</sup>

Apesar de animadores, esses dados devem ser considerados com cautela, pois ainda são inconsistentes. O efeito hipnótico da quetiapina pode ser particularmente útil para os pacientes com TAG e insônia. Apesar do rápido início de ação em relação aos antidepressivos, isso não parece justificar o uso da quetiapina como primeira opção, devido ao grande potencial de ocorrência de efeitos adversos.

- **RISPERIDONA** Os dados são controversos em relação ao tratamento adjuvante com risperidona no TAG. Em um estudo, o uso da risperidona associada a antidepressivo e/ou BZD resultou em significativa redução dos sintomas de ansiedade em pacientes com TAG que não estavam respondendo após 4 semanas de tratamento-padrão.<sup>30</sup> Outro estudo não mostrou efeito ansiolítico com o uso em monoterapia em pacientes bipolares com TP ou TAG comórbidos.<sup>31</sup>

- **OLANZAPINA** A olanzapina mostrou ter efeito na redução dos sintomas do TAG. A associação de olanzapina com fluoxetina parece aumentar a taxa de resposta de pacientes que permanecem sintomáticos com o uso de fluoxetina isolada. Assim como ocorre com a quetiapina, a ocorrência frequente de efeitos adversos importantes limita seu uso.

- **OUTROS ANTIPSICÓTICOS** Estudos que avaliaram o uso de outros APs para o tratamento do TAG mostraram que baixas doses de trifluoperazina (2-6 mg) foram superiores ao placebo em reduzir os escores de ansiedade. Apesar de haver relato de benefício da ziprasidona como adjuvante no tratamento do TAG, um estudo comparativo entre ziprasidona (20-80 mg/dia) e placebo não encontrou diferença significativa entre os dois grupos na redução de escore nas escalas de ansiedade.<sup>32</sup>

É válido ressaltar que o uso de APAs pode ser útil em pacientes com TAG comórbido com TUSs ou TB. Os pacientes em uso de APAs devem ter monitorados o peso, a circunferência abdominal, a PA, a glicose e o perfil lipídico.

## ► **OUTROS FÁRMACOS**

- **HIDROXIZINA** Uma metanálise encontrou 39 estudos com hidroxizina, mas incluiu apenas 3 nas análises, totalizando 884 pacientes com TAG. Parece ser mais eficaz que o placebo (OR = 0,30, com IC 95%, de 0,15 a 0,58). Quando comparada a BZDs e buspirona, a hidroxizina mostra eficácia e tolerabilidade semelhantes. Seus principais efeitos colaterais foram sonolência e tontura. Entretanto, não é recomendada como alternativa de primeira linha no tratamento do TAG.

- **TIAGABINA** Mostrou eficácia semelhante à da paroxetina no tratamento do TAG em um estudo aberto, com doses variando de 4 a 16 mg/dia (divididas em 2 tomadas diárias), mas o tamanho amostral pequeno e a falta de grupo-controle não permitem que seja sugerida como tratamento de primeira linha no TAG.
- **GABAPENTINA** Relatos de caso com pacientes com TAG indicaram possível efeito ansiolítico da gabapentina em doses muito variadas em pacientes refratários ou intolerantes aos tratamentos ansiolíticos estabelecidos. No entanto, estudos posteriores falharam em replicar tais achados.<sup>10</sup>
- **ÁCIDO VALPROICO/VALPROATO** Um estudo duplo-cego encontrou diferença significativa na resposta do valproato em relação ao placebo.<sup>33</sup> É considerado, por alguns autores, como nova possibilidade de abordagem farmacológica para o TAG, mas com dados ainda muito preliminares, que precisam ser confirmados em estudos futuros.<sup>25</sup>
- **RILUZOL** Existem algumas evidências iniciais de eficácia do riluzol na remissão de sintomas do TAG. Estudos maiores e com melhor delineamento são necessários para confirmar esse efeito.
- **FITOFÁRMACOS** Cerca de 70% dos fitofármacos ditos ansiolíticos, quando devidamente testados, mostraram pouco ou nenhum efeito inibitório da atividade GABAérgico. Extratos de *Centella asiatica* (gotu kola) ou *Valeriana officinalis* (valeriana) aumentaram a gravidade do TAG em doses de 1 mg/mL, enquanto a *Matricaria recutita* (camomila alemã) e o *Humulus lupulus* mostraram alguma eficácia no TAG em doses de 0,11 a 0,65 mg/mL.<sup>34</sup> Um estudo comparou o tamanho de efeito de vários tratamentos para TAG e encontrou que tratamentos alternativos (incluindo *kawa-kawa* e homeopatia) tiveram os piores resultados.

## ASSOCIAÇÃO DE FÁRMACOS

A associação de medicamentos deve ser reservada a situações de TAG refratário aos tratamentos convencionais ou a situações de comorbidades com outros transtornos psiquiátricos. Apesar de anticonvulsivantes e APs serem alternativas interessantes e bastante utilizadas na prática clínica para tal, mais estudos bem delineados são necessários para corroborar a indicação desses fármacos no tratamento do TAG refratário. A evidência mais robusta de associação é com a pregabalina, em doses de

150 a 600 mg/dia, quando associada a ISRSs ou IRSNs em respondedores parciais, mostrando eficácia maior que o placebo como potencializador (47,5 vs. 35,2%).<sup>35</sup> Estudos também apontam dados sobre benefícios com o acréscimo de risperidona, olanzapina, quetiapina e ziprasidona ao tratamento convencional. No entanto, os estudos avaliados não são bem delineados e têm tamanho amostral pouco representativo para que os resultados possam ser generalizados. Deve-se atentar para o fato de que pacientes com TAG são menos tolerantes aos efeitos adversos dos APs que pacientes com TB ou com TDM.

## TRATAMENTOS NÃO FARMACOLÓGICOS DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

Existe enorme variedade de estudos sobre tratamentos não farmacológicos para o TAG. Entre eles, destacam-se os estudos utilizando TCC, que colocam essa modalidade de terapia como primeira linha para o tratamento do transtorno.<sup>4</sup> Além disso, existem algumas evidências iniciais a respeito de benefícios com a redução da ingestão diária de cafeína, álcool e nicotina, com a prática de meditação (*mindfulness*), com relaxamento, com exercícios físicos e respiratórios (ioga e *tai-chi*) e com acupuntura. Há também evidências iniciais de efeito com a EMTr e a VNS.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TAG é um transtorno bastante prevalente, porém ainda pouco estudado. Mais estudos com bom delineamento e grande tamanho amostral são necessários para que se possa determinar com precisão tratamentos farmacológicos e não farmacológicos eficazes. Além de o TAG já gerar por si só importante grau de prejuízo ao paciente, ele também pode ser considerado um fator de risco para o aparecimento de outros transtornos psiquiátricos, como depressão ou TUSs, como álcool ou BZDs,<sup>1</sup> o que reforça a importância de um tratamento adequado e focado na remissão total dos sintomas.

## REFERÊNCIAS

1. Tyrer P, Baldwin D. Generalised anxiety disorder. Lancet. 2006;368(9553):2156-66. PMID [17174708]
2. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. 2005;62(6):593-602. PMID [15939837]

3. Weisberg RB. Overview of generalized anxiety disorder: epidemiology, presentation, and course. *J Clin Psychiatry*. 2009;70 Suppl 2:4-9. PMID [19371500]
4. Bandelow B, Boerner JR, Kasper S, Linden M, Wittchen HU, Möller HJ. The diagnosis and treatment of generalized anxiety disorder. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(17):300-9. PMID [23671484]
5. Hettema JM, Prescott CA, Kendler KS. A population-based twin study of generalized anxiety disorder in men and women. *J Nerv Ment Dis*. 2001;189:413-20. PMID [11504317]
6. Baldwin DS, Waldman S, Allgulander C. Evidence-based pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(5):697-710. PMID [21211105]
7. Yonkers KA, Dyck IR, Warshaw M, Keller MB. Factors predicting the clinical course of generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry*. 2000;176:544-9. PMID [10974960]
8. Schatzberg AF, Nemeroff CB. *Essentials of clinical psychopharmacology*. 3th ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2013.
9. Baldwin D, Woods R, Lawson R, Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d1199. PMID [21398351]
10. Andreatini R, Boerngen-Lacerda R, Zorzetto Filho D. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. *Rev Bras Psiquiatr*. 2001;23(4):233-42.
11. Pelissolo A. Efficacy and tolerability of escitalopram in anxiety disorders: a review. *Encephale*. 2008;34(4):400-8. PMID [18922243]
12. Brawman-Mintzer O, Knapp RG, Rynn M, Carter RE, Rickels K. Sertraline treatment for generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(6):874-81. PMID [16848646]
13. Gale CK, Millichamp J. Generalised anxiety disorder. *Clin Evid* [Internet]. 2011[capturado em 7 fev 2015];1002. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. PMID [22030083]
14. Zhang J, Xu H, Chen Z. Pharmacoeconomic evaluation of venlafaxine compared with citalopram in generalized anxiety disorder. *Exp Ther Med*. 2013;5(3):840-4. PMID [23408173]
15. Baldwin DS, Allgulander C, Bandelow B, Ferre F, Pallanti S. An international survey of reported prescribing practice in the treatment of patients with generalised

anxiety disorder. World J Biol Psychiatry. 2012;13(7):510-6. PMID [22059936]

16. Allgulander C, Bandelow B, Hollander E, Montgomery SA, Nutt DJ, Okasha A, et al. WCA recommendations for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. CNS Spectr. 2003;8(8 Suppl 1):53-61. PMID [14767397]

17. Carter NJ, McCormack PL. Duloxetine: a review of its use in the treatment of generalized anxiety disorder. CNS Drugs. 2009;23(6):523-41. PMID [19480470]

18. Hidalgo RB, Tupler LA, Davidson JR. An effect-size analysis of pharmacologic treatments for generalized anxiety disorder. J Psychopharmacol. 2007;21(8):864-72. PMID [17984162]

19. Linden M, Bandelow B, Boerner RJ, Brasser M, Kasper S, Möller HJ, et al. The best next drug in the course of generalized anxiety disorders: the “PN-GAD-algorithm”. Int J Psychiatry Clin Pract. 2013;17(2):78-89. PMID [22917251]

20. Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. Arch Gen Psychiatry. 1993;50(11):884-95. PMID [8215814]

21. Offidani E, Guidi J, Tomba E, Fava GA. Efficacy and tolerability of benzodiazepines versus antidepressants in anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. Psychother Psychosom. 2013;82(6):355-62. PMID [24061211]

22. Stein DJ, Ahokas AA, de Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol. 2008;28(5):561-6. PMID [18794654]

23. Gambi F, De Berardis D, Campanella D, Carano A, Sepede G, Salini G, et al. Mirtazapine treatment of generalized anxiety disorder: a fixed dose, open label study. J Psychopharmacol. 2005;19(5):483-7. PMID [16166185]

24. Bystritsky A, Kerwin L, Feusner JD, Vapnik T. A pilot controlled trial of bupropion X L *versus* escitalopram in generalized anxiety disorder. Psychopharmacol Bull. 2008;41(1):46-51. PMID [18362870]

25. Buoli M, Caldiroli A, Caletti E, Paoli RA, Altamura AC. New approaches to the pharmacological management of generalized anxiety disorder. Expert Opin Pharmacother. 2013;14(2):175-84. PMID [23282069]

26. Mezhebovsky I, Mägi K, She F, Datto C, Eriksson H. Double-blind, randomized study of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in older patients with generalized anxiety disorder. Int J Geriatr Psychiatry. 2013;28(6):615-25. PMID [23070803]

27. Katzman MA, Brawman-Mintzer O, Reyes EB, Olausson B, Liu S, Eriksson H.

Extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy as maintenance treatment for generalized anxiety disorder: a long-term, randomized, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011;26(1):11-24. PMID [20881846]

28. Endicott J, Svedsäter H, Locklear JC. Effects of once-daily extended release quetiapine fumarate on patient-reported outcomes in patients with generalized anxiety disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012;8:301-11 PMID [22848184]

29. Altamura AC, Serati M, Buoli M, Dell'Osso B. Augmentative quetiapine in partial/nonresponders with generalized anxiety disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011;26(4):201-5. PMID [21403524]

30. Brawman-Mintzer O, Knapp RG, Nietert PJ. Adjunctive risperidone in generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(10):1321-5. PMID [16259547]

31. Sheehan DV, McElroy SL, Harnett-Sheehan K, Keck PE Jr, Janavs J, Rogers J, et al. Randomized, placebo-controlled trial of risperidone for acute treatment of bipolar anxiety. *J Affect Disord*. 2009;115(3):376-85. PMID [19042026]

32. Lohoff FW, Etemad B, Mandos LA, Gallop R, Rickels K. Ziprasidone treatment of refractory generalized anxiety disorder: a placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(2):185-9. PMID [20520293]

33. Alyiev NA, Alyiev ZN. Valproate (depakine-chrono) in the acute treatment of outpatients with generalized anxiety disorder without psychiatric comorbidity: randomized, double-blind placebo-controlled study. *Eur Psychiatry*. 2008;23(2):109-14. PMID [17945470]

34. Awad R, Levac D, Cybulska P, Merali Z, Trudeau VL, Arnason JT. Effects of traditionally used anxiolytic botanicals on enzymes of the gamma-aminobutyric acid (GABA) system. *Can J Physiol Pharmacol*. 2007;85(9):933-42. PMID [18066140]

35. Rickels K, Shiovitz TM, Ramey TS, Weaver JJ, Knapp LE, Miceli JJ. Adjunctive therapy with pregabalin in generalized anxiety disorder patients with partial response to SSRI or SNRI treatment. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012;27(3):142-50. PMID [22302014]





# **TRANSTORNO DE ESTRESSE AGUDO E TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO**

- ▶ **DANIEL DA ROSA FARIAS**
- ▶ **DANIELA TUSI BRAGA**
- ▶ **DÉBORA VIGEVANI SCHAF**
- ▶ **ÉRICO DE MOURA SILVEIRA JR.**
- ▶ **SIMONE HAUCK**

A exposição a um evento traumático, definido no DSM-5 como um episódio concreto ou ameaça de morte, lesão grave ou violência sexual, pode desencadear o transtorno de estresse agudo, que ocorre entre 3 e 30 dias após o evento traumático, e o TEPT, no qual os sintomas devem ter duração de pelo menos 1 mês. O transtorno de estresse agudo é um fator de risco importante para o desenvolvimento do TEPT, envolvendo uma série de alterações neurobiológicas acompanhadas de respostas emocionais, cognitivas e comportamentais desadaptativas. Mesmo em suas formas subclínicas, as patologias pós-traumáticas estão associadas a grande morbidade e prejuízo funcional.<sup>1,2</sup>

Estimativas recentes apontam prevalência de TEPT ao longo da vida de 5% para os homens e de 10 a 12% para as mulheres. Nos estados de São Paulo e Rio de Janeiro, um estudo com 3.774 participantes encontrou que aproximadamente 90% das pessoas havia vivenciado pelo menos um evento traumático, sendo a prevalência estimada de TEPT ao longo da vida de 4,2% para os homens e de 14,5% para as mulheres em São Paulo e de 5,5% para os homens e 11,1% para as mulheres no Rio de Janeiro.<sup>3</sup> Em vítimas de traumas como estupro, a prevalência de TEPT pode chegar a 80%.<sup>1</sup>

O diagnóstico precoce e o tratamento adequado do TEPT em suas fases iniciais são fundamentais. Cerca de 40% dos pacientes com TEPT permanecem com o diagnóstico

depois de 6 anos, sendo que 95% daqueles que se recuperam obtêm a remissão no primeiro ano. A taxa de comorbidades chega a 80%, e o grau de prejuízo funcional e piora da qualidade de vida é equiparável, e muitas vezes superior, ao dos transtornos do humor e de ansiedade, implicando importante prejuízo social e individual.<sup>1,2,4</sup> Devido às características da doença (especialmente os sintomas de evitação e os de revivência a partir de gatilhos externos e internos), muitos pacientes são resistentes a buscar tratamento, e a participação de familiares e a mobilização da rede de apoio são práticas muito importantes.<sup>5</sup>

## **DIAGNÓSTICO, QUADRO CLÍNICO E ESCOLHA TERAPÊUTICA**

No DSM-5, o TEPT e o transtorno de estresse agudo foram alocados no capítulo dos transtornos relacionados a trauma e a estressores. Além da exposição ao trauma, a perturbação deve causar sofrimento clinicamente significativo e prejuízo social, ocupacional e em outras áreas importantes do funcionamento. Os sintomas não devem estar relacionados aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.

No transtorno de estresse agudo, os sintomas devem durar de 3 dias a 1 mês após a exposição ao evento traumático. Os sintomas dissociativos não são mais essenciais ao diagnóstico. Deve haver a presença de 9 (ou mais) de 14 sintomas de qualquer uma de 5 categorias: 1) sintomas de intrusão; 2) humor negativo; 3) sintomas dissociativos; 4) sintomas de evitação; e 5) sintomas de excitação. Os sintomas devem começar ou piorar depois da ocorrência do evento traumático.<sup>6</sup>

No TEPT, os sintomas devem durar mais de 1 mês e preencher os seguintes critérios: 1) um ou mais sintomas de intrusão; 2) evitação persistente de estímulos associados ao evento traumático; 3) alterações negativas em cognições e humor; e 4) alterações marcantes na excitação e reatividade associadas ao evento traumático. Além disso, o clínico deve especificar se há presença de sintomas dissociativos de despersonalização e desrealização.<sup>6</sup>

A apresentação clínica do transtorno de estresse agudo e do TEPT é bastante variável, pois grupos diferentes de sintomas podem predominar. Por exemplo, em alguns indivíduos, alterações negativas do humor e sintomas de evitação proeminentes podem levar a um quadro grave de isolamento e exclusão social. Em outros, irritabilidade, impulsividade e hiperexcitabilidade podem ocasionar agressividade importante. Sintomas intrusivos podem levar a sofrimento extremo ou insônia, e os pesadelos podem ser o principal sintoma e devem ser foco inicial do tratamento. A avaliação

cuidadosa dos sintomas é fundamental na escolha das medicações.<sup>5,7</sup>

Enquanto as alterações biológicas associadas ao TEPT colocam o tratamento farmacológico como potencialmente eficaz, alterações nos processos de aquisição e extinção de memória e nas respostas emocionais, cognitivas e comportamentais sugerem a psicoterapia como uma ferramenta importante no seu tratamento.<sup>8</sup> Idealmente, o tratamento combinado (farmacoterapia + psicoterapia) deve ser iniciado sempre que disponível. É importante ressaltar que, em suas formas crônicas, em geral, é possível estabilizar a doença, mas raramente é possível atingir remissão, sendo fundamentais o diagnóstico precoce e o início do tratamento.<sup>9-11</sup>

Este capítulo discute o tratamento do transtorno de estresse agudo e do TEPT com base nas evidências atuais.

## **TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ESTRESSE AGUDO**

As opções de tratamento do transtorno de estresse agudo ainda são muito pouco estudadas. Não existem pesquisas que comprovem a eficácia do tratamento farmacológico. Segundo as recomendações da OMS para tratamento do transtorno de estresse agudo, apenas a TCC focada no trauma apresenta nível de evidência suficiente para ser indicada para crianças, adolescentes e adultos, e o uso de BZDs é fortemente contraindicado. Os antidepressivos geralmente não são recomendados no transtorno de estresse agudo.<sup>12</sup> No entanto, é razoável considerar o início precoce do tratamento, preferencialmente tratamento combinado, se os sintomas não estiverem melhorando ou se o paciente não estiver conseguindo retornar gradualmente às suas atividades depois de 2 semanas. Nesse caso, pode-se utilizar o mesmo protocolo do tratamento do TEPT.

A conduta adequada ante vítimas de trauma, logo após a exposição ou nos dias que se seguem ao evento, também é um ponto que merece ser cuidadosamente considerado. A resposta inicial ao medo é biológica, mas é amplamente influenciada pela interpretação subjetiva e pelos recursos individuais e externos (risco x resiliência). Intervenções voltadas à modificação desses fatores podem ser muito eficazes se adequadamente realizadas.<sup>5</sup>

## **PSICOEDUCAÇÃO E MOBILIZAÇÃO DA REDE DE APOIO**

A postura daqueles que atendem a vítima e seus familiares e as orientações fornecidas são fundamentais no período que se segue ao trauma. A postura deve ser tranquila e empática, evitando-se sedativos, especialmente nas primeiras 48 horas. O contato com a vulnerabilidade humana pode ser bastante desafiador, e é muito importante não se sentir pressionado a fornecer uma “solução” rápida. Isso não é possível nessas

situações e, ao contrário do que se poderia pensar, pode aumentar a percepção de “perigo e falta de controle” sobre o evento. O primeiro passo é colocar-se à disposição para ouvir o que ocorreu, reconhecendo a gravidade e o impacto do trauma.<sup>5</sup>

Deve-se orientar paciente e familiares (ou amigos) sobre os sintomas mais comuns de transtorno de estresse agudo e TEPT, como, por exemplo, os sintomas de intrusão, evitação, alterações negativas no humor e na cognição, excitação e reatividade, bem como sobre a possibilidade de ocorrerem sintomas dissociativos, como desrealização e despersonalização. Se possível, deve-se explicar sucintamente as funções da evitação: se, por um lado, o objetivo é poupar a pessoa de reviver as emoções negativas associadas ao trauma no contato com situações, lugares, pessoas que representam gatilhos para tais lembranças, por outro, a evitação persistente desses gatilhos tende a agravar o quadro ao longo do tempo. É importante deixar claro que a ocorrência desses sintomas é bastante comum logo após o trauma e que, na maioria dos casos, eles desaparecem ao longo do tempo. O transtorno de estresse agudo e, conseqüentemente, o TEPT podem ser vistos como uma falha nessa recuperação, e, se não houver melhora, ou se o paciente não estiver conseguindo retomar gradualmente suas atividades depois de 2 semanas, é indicado buscar ajuda especializada e considerar o início precoce do tratamento, seguindo o mesmo protocolo do TEPT.

Nesse caso, pelas características da doença, o papel da rede de apoio pode ser fundamental, já que o paciente pode não buscar ajuda na tentativa de evitar falar sobre o trauma. Outro ponto que deve ser abordado precocemente com a vítima e a rede de apoio é a importância do retorno gradual às atividades, prevenindo o agravamento das evitações.

Deve-se orientar os familiares a ouvir o paciente quando ele sentir necessidade de falar sobre o ocorrido, sem forçar e sem buscar um “culpado”. Ao ser confrontado com uma realidade traumática, o ser humano imediatamente tenta “achar um culpado”. Isso ocorre porque identificar uma causa/culpado do evento confere uma “ilusão” de que ele poderia ser evitado, diminuindo o contato com a percepção da vulnerabilidade humana. Abordar a questão da culpa x acaso pode diminuir a probabilidade do paciente e/ou dos familiares de atribuir a si ou um ao outro a responsabilidade pelo evento, protegendo a integridade da rede de apoio. Por fim, a orientação quanto ao(s) local(is) adequado(s) para buscar ajuda profissional é muito importante.

## TRATAMENTO DO TEPT

A complexidade, a gravidade e a cronicidade dos sintomas do TEPT geralmente requerem tratamento combinado com fármacos e psicoterapia.<sup>11</sup> No entanto, o acesso

amplo a medicações e a dificuldade em disponibilizar psicoterapeutas especializados fazem, muitas vezes, a farmacoterapia ser a primeira (e única) escolha nos casos TEPT em muitos contextos.<sup>10</sup>

## TRATAMENTO PSICOTERÁPICO DO TEPT

Metanálises recentes demonstraram grande tamanho de efeito da terapia de exposição, da terapia de processamento cognitivo, da terapia cognitiva, da TCC, da EMDR e da terapia de exposição narrativa.<sup>9,13</sup> Esses achados têm levado muitos autores a recomendar, quando disponíveis, as psicoterapias como primeira escolha no tratamento do TEPT.<sup>12,14</sup>

► **TCC** A TCC engloba um vasto grupo de terapias baseadas nos princípios de aprendizado, processos cognitivos e condicionamento. Há evidências que justificam tanto os tratamentos individuais quanto aqueles em grupo. As estratégias empregadas envolvem psicoeducação sobre o TEPT, exposição na imaginação e *in vivo* (exposição gradual a locais, objetos ou situações evitados) com dessensibilização, reestruturação cognitiva, estratégias de enfrentamento, técnicas de relaxamento e narrativas escritas. Também são utilizadas técnicas de reestruturação cognitiva (identificação e mudança dos pensamentos disfuncionais associados à experiência traumática), assim como psicoeducação e o manejo da ansiedade (relaxamento dos músculos e respiração diafragmática). Considerado o padrão-ouro do tratamento para TEPT, a TCC tem um tempo limitado (7-15 sessões), sendo as sessões estruturadas.<sup>15</sup> A terapia do processamento cognitivo e a exposição prolongada são os dois principais protocolos de tratamento focados no trauma e apresentam eficácia equivalente em ECRs.<sup>16</sup>

► **EMDR** A EMDR é uma forma de psicoterapia adaptada do modelo do processamento da informação, no qual a psicopatologia é entendida como consequência de uma experiência passada angustiante e negativamente processada. É considerado um tratamento de base fisiológica que possibilita ao indivíduo mudar a percepção traumática, crenças e emoções ligadas a ela.

A descoberta do método empregado na EMDR começou ao acaso. Francine Shapiro, enquanto caminhava em um parque, percebeu que alguns pensamentos perturbadores começavam a desaparecer espontaneamente enquanto seus olhos movimentavam-se rapidamente, tanto na horizontal quanto na diagonal. Quando trazia tais pensamentos à consciência novamente, eles já não tinham a mesma valência. Foi assim que, após testar um procedimento semelhante em 70 pessoas (amigos, estudantes, colegas), desenvolveu um protocolo de tratamento que contempla a história clínica, a imagem e a crença negativas associadas ao trauma, bem como a expectativa ante o futuro.

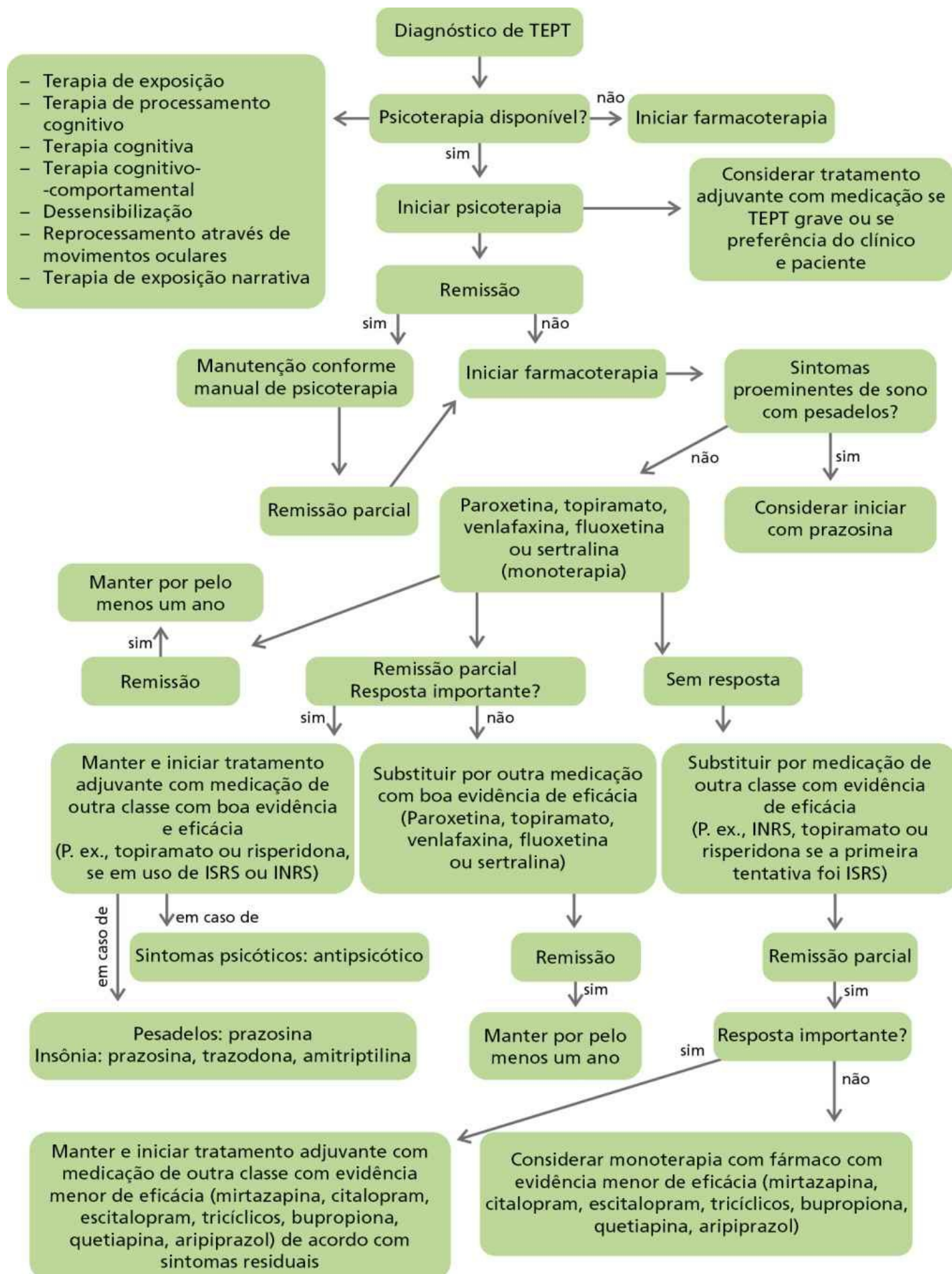
A terapia criada por Francine Shapiro consiste, essencialmente, em trazer para a consciência a imagem negativa associada ao evento traumático, assim como a crença central negativa e a sensação corporal relacionada a ela, ao mesmo tempo que o paciente é estimulado a movimentar os olhos de um lado para o outro. Após algumas séries de estimulação bilateral, os pensamentos perturbadores começam a desaparecer espontaneamente, permitindo ao cérebro um reprocessamento funcional e adaptativo da experiência.

Ensaio clínicos têm mostrado que a EMDR é efetiva no tratamento do TEPT, sendo a psicoterapia de primeira escolha junto com a TCC.<sup>13,14</sup> Recentemente, Arnone e colaboradores desenvolveram um ensaio clínico comparando EMDR com sertralina, sendo ambas efetivas na redução dos sintomas. Porém, um número bem maior de pacientes que participaram do grupo da EMDR atingiu remissão, sugerindo superioridade em relação à farmacoterapia. Da mesma forma, van der Kolk e colaboradores (2007) conduziram um ECR comparando EMDR com fluoxetina e verificaram que a psicoterapia foi mais efetiva que a psicofarmacologia tanto na redução dos sintomas do TEPT e da depressão como na manutenção do benefício ao longo de 6 meses de acompanhamento.<sup>18</sup> Por fim, uma metanálise recente ressaltou que a TCC e a EMDR foram as abordagens mais estudadas nos últimos anos, e os achados suportam que ambas as intervenções são efetivas no tratamento do TEPT.<sup>9</sup>

## **TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO TEPT (FIG. 1)**

Embora muitos estudos tenham investigado a eficácia dos tratamentos farmacológicos no TEPT nas últimas décadas, diversas questões permanecem em aberto, e muitas das recomendações são baseadas na experiência clínica e em estudos que ainda não fornecem evidências suficientes para as diretrizes propostas.<sup>9,12,13</sup> A farmacoterapia como tratamento exclusivo é recomendado como primeira escolha para adultos apenas na ausência de resposta às psicoterapias, quando estas não estão disponíveis, ou na presença de depressão moderada a grave.<sup>12</sup> A qualquer momento do tratamento farmacológico, especialmente quando é necessário escolher entre potencializar ou trocar uma medicação, a avaliação do efeito real da substância e da presença e da magnitude de efeitos colaterais deve ser muito criteriosa, objetivando evitar a polifarmácia.





## FIGURA 1 ► ALGORITMO DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

**Obs.:** Lembrar que os sintomas de evitação e hiperatividade costumam responder melhor aos “antidepressivos”, já os sintomas de reexperiência aos APs e ao topiramato. A melhora dos sintomas de sono podem levar à melhora secundária dos demais sintomas, o que deve ser um dos focos do tratamento, especialmente quando são sintomas proeminentes.

Metanálises recentes encontraram evidências de eficácia com tamanho de efeito leve a moderado dos seguintes medicamentos: paroxetina, sertralina, fluoxetina, venlafaxina, topiramato e risperidona.<sup>9,13</sup>

► **ISRSs E IRSNs** Entre os ISRSs e os IRSNs, a paroxetina, a fluoxetina, a venlafaxina e a sertralina mostraram-se mais eficazes que o placebo na redução dos sintomas de TEPT, com tamanho de efeito pequeno a moderado, segundo metanálises recentes. A paroxetina teve o maior tamanho de efeito nos dois estudos. Paroxetina e venlafaxina também apresentaram evidências suficientes de remissão da doença, com NNT de 8.<sup>9,13</sup>

Os sintomas de evitação e de excitação costumam responder melhor aos ISRSs e aos IRSNs, enquanto os sintomas de revivência mostram-se mais resistentes.

Alguns estudos abertos com citalopram mostraram resultados positivos. No entanto, um ensaio clínico controlado evidenciou eficácia semelhante à do placebo.<sup>19</sup> Um estudo aberto com 25 pacientes demonstrou eficácia do escitalopram na redução dos sintomas de evitação e de excitação, mas apontou apenas tendência de redução dos sintomas intrusivos, o que parece ser característico dessas classes de medicação (ISRSs e IRSNs).<sup>20</sup>

► **MIRTAZAPINA, BUPROPIONA, TRICÍCLICOS E IMAOS** Os resultados de estudos com esses medicamentos no TEPT são controversos, não existindo evidências que embasem tal recomendação. Porém, eles podem ser considerados opções na ausência de resposta aos ISRSs e aos IRSNs, intolerância a outras medicações ou em condições clínicas específicas.

Alguns estudos abertos com amostras pequenas apresentaram resultados positivos com a mirtazapina. Um estudo controlado com 29 pacientes com duração de 8 semanas demonstrou resposta de 65% da mirtazapina *versus* 20% no grupo-placebo (NNT = 2,2), com boa tolerância.<sup>21</sup> Esses estudos apontam que a mirtazapina pode ser uma boa alternativa na ausência de resposta ou intolerância às substâncias de primeira escolha, apresentando boa tolerabilidade. A maior restrição ao seu uso é o risco de aumento de peso.



Estudos que utilizaram a bupropiona apresentaram resultados controversos. Alguns estudos abertos demonstraram resultados positivos, mas não foram confirmados em um estudo controlado com 30 pacientes com traumas mistos (civis e militares), no qual alguns utilizaram a bupropiona como adjuvante do tratamento com ISRSs. Uma tendência a melhor resposta ocorreu em pacientes mais jovens e naqueles em monoterapia.<sup>22</sup>

Não existem estudos controlados testando o uso de tricíclicos e IMAOs, exceto por 2 estudos realizados no início da década de 1990, que apontaram melhora de alguns sintomas, porém de pequena magnitude, com amitriptilina, imipramina e fenelzina.<sup>23-26</sup> O uso de baixas doses à noite pode ser interessante para o tratamento dos sintomas de sono (p. ex., amitriptilina 12,5-50 mg).

► **ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS** Os APs muitas vezes mostram-se eficazes em reduzir os sintomas de reexperiência, que são justamente aqueles mais resistentes ao tratamento com as mediações citadas anteriormente.<sup>10</sup> Entre os APs, apenas a risperidona apresenta evidência suficiente de eficácia em relação ao placebo, com tamanho de efeito médio. Vale ressaltar, no entanto, que o efeito da risperidona variou consideravelmente de acordo com o desenho do estudo: um único estudo utilizando a risperidona em monoterapia estimou um grande tamanho de efeito (0,95), enquanto um grupo de 6 estudos utilizando a risperidona como adjuvante mostrou um tamanho de efeito leve a moderado (0,31). Os efeitos parecem ser melhores para os sintomas de intrusão/revivência e hiperexcitabilidade.<sup>9</sup>

Alguns estudos abertos e um ensaio clínico controlado mostraram resultados positivos da quetiapina, inclusive para TEPT crônico e em monoterapia, mas os efeitos não foram controlados para a presença de sintomas psicóticos, e, assim como a risperidona, ela não foi eficaz sobre os sintomas de evitação. As doses, no ensaio clínico, variaram entre 50 e 800 mg/dia (média 258 mg). Mais estudos são necessários, mas a quetiapina pode ser uma alternativa em pacientes refratários e/ou com sintomas psicóticos.<sup>7</sup>

Alguns estudos abertos, um deles realizado no Brasil, mostraram resultados positivos do aripiprazol, especialmente nos sintomas de evitação e revivência, em doses médias de 10 mg.<sup>27</sup>

Não há evidências para o uso da olanzapina no TEPT, sendo que 2 estudos pequenos não mostraram eficácia.

Pacientes com sintomas psicóticos são um grupo em que o tratamento adjuvante com APs deve ser considerado precocemente. No entanto, existem evidências de que, diferentemente da depressão psicótica, o tratamento adequado de primeira linha possa

levar à remissão de sintomas sem a adição de APs.

► **ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS** Embora não existam evidências que suportem a eficácia dos APTs no TEPT, seu uso pode ser necessário por questões relacionadas à disponibilidade e custo, especialmente na vigência de sintomas psicóticos. Nesse caso, medicamentos como haloperidol e clorpromazina, geralmente disponíveis na rede pública, podem ser utilizados no lugar de APAs, em geral mais recomendados pelo melhor perfil de efeitos colaterais, mas de custo mais elevado. Baixas doses de clorpromazina à noite também podem ser uma alternativa para o tratamento de insônia.

► **ANTICONVULSIVANTES** Apesar de a classe dos anticonvulsivantes não ter mostrado eficácia no tratamento do TEPT, estudos recentes mostraram resultados positivos do uso do topiramato, tanto em monoterapia como adjuvante.<sup>9,28</sup> Uma metanálise recente que incluiu 28 estudos (n = 4.817) apontou o topiramato, juntamente com a paroxetina, como as medicações mais efetivas na redução dos sintomas de TEPT, de acordo com as evidências disponíveis. Apesar de a análise ser baseada, em grande parte, em evidência indireta e limitada a apenas um desfecho, esses achados indicam que a inclusão do topiramato como opção de tratamento logo no início do algoritmo ou como adjuvante pode ser considerada.<sup>13</sup> Vale salientar a eficácia sobre os sintomas de reexperiência (mais resistentes aos ISRSs e aos IRSNs) demonstrada nos estudos disponíveis.<sup>28</sup>

Não existem evidências de eficácia de outros anticonvulsivantes para tratamento dos sintomas de TEPT, e eles devem ser reservados para situações específicas, como comorbidade com TB e sintomas residuais, que possam responder ao seu uso.

► **BENZODIAZEPÍNICOS** Embora geralmente considerados eficazes para tratamento dos transtornos de ansiedade, os BZDs não parecem ser eficazes no tratamento do TEPT e do transtorno de estresse agudo. Estudos controlados prospectivos não mostraram benefício, e um ensaio clínico evidenciou aumento nas taxas de TEPT e de depressão em vítimas de trauma recente tratadas com BZDs. Problemas potenciais de seu uso no tratamento do TEPT incluem seu potencial de desinibição, dificuldade de integrar a experiência traumática, prejuízo no aproveitamento das psicoterapias e risco de adição.<sup>29</sup> No entanto, uma situação em que o uso de BZDs pode ser considerado no tratamento do TEPT é na vigência de comorbidades como TP e TAG que não respondam ao tratamento com antidepressivos.

## TRATAMENTO DOS SINTOMAS RELACIONADOS AO SONO

Não existem evidências suficientes de eficácia de outros medicamentos no tratamento do TEPT; no entanto, alguns mostraram resultados positivos, particularmente no

tratamento de alguns sintomas. Esse é o caso da prazosina e da trazodona no tratamento dos pesadelos e da insônia, bastante comuns no TEPT. Quando são muito proeminentes, o foco inicial do tratamento nesses sintomas pode levar à remissão do quadro.<sup>7</sup>

Diversos estudos mostram a eficácia da prazosina, um inibidor adrenérgico que ultrapassa a barreira hematoencefálica, no tratamento dos pesadelos e da insônia associados ao TEPT. Alguns estudos evidenciaram, inclusive, melhora de outros sintomas e do funcionamento global mesmo em monoterapia, quando os sintomas de sono eram proeminentes. Geralmente se inicia com 1 mg à noite, aumentando-se conforme resposta e tolerância. O risco de hipotensão pode ser bastante diminuído com o aumento gradual da dose (p. ex., 1 mg por semana). Embora a razão ainda não seja clara, a dose necessária para homens e mulheres costuma ser bastante diferente, com homens veteranos de guerra geralmente necessitando de doses superiores a 10 mg, enquanto doses médias de 3 mg costumam ser suficientes para as mulheres.<sup>7</sup>

No caso de insônia sem pesadelos, se houver dificuldade em iniciar ou manter o sono, tendo sido eliminadas outras causas de insônia não relacionadas ao TEPT (higiene de sono), e na ausência de resposta desse sintoma às medicações de primeira linha, baixas doses de trazodona à noite podem ser consideradas. Ela pode ser adicionada ao tratamento com outro medicamento, inclusive a prazosina – um bloqueador  $\alpha$ -adrenérgico, se esta foi eficaz para o tratamento de pesadelos, mas os demais sintomas de sono não se resolveram. Nesse último caso, clínico e paciente devem decidir se substituem a prazosina ou adicionam a trazodona, de acordo com a resposta do paciente à primeira. Sedação excessiva, tontura e hipotensão postural ocorrem frequentemente, e síncope raramente, sendo importante orientar o paciente quanto a esses efeitos colaterais. Geralmente se inicia com 50 mg, com a possibilidade de reduzir para 25 mg no caso de sedação excessiva. A dose habitual para tratamento da insônia varia de 12,5 a 300 mg.<sup>7</sup>

Até o momento, não existem estudos que avaliem a efetividade do zolpidem no tratamento dos sintomas de sono.

## **COMORBIDADES E SEU IMPACTO NO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO**

As comorbidades são muito comuns no TEPT e devem ser sempre avaliadas criteriosamente, direcionando as escolhas terapêuticas. Condições especiais, como gestação e doenças clínicas, também são fundamentais na tomada de decisão.

- **TRANSTORNO BIPOLAR** O risco de TEPT após exposição a traumas é aproximadamente 2 vezes maior em indivíduos com TB. Há risco de virada maníaca no

caso da opção pelo uso de antidepressivos. Recomenda-se, preferencialmente, tratar os sintomas de sono e/ou considerar o uso de topiramato ou risperidona como primeira opção e medicamentos que não os antidepressivos nos próximos passos. É recomendável a associação de estabilizador do humor.

- **ABUSO DE SUBSTÂNCIAS** Muito comum no TEPT. O algoritmo não pode ser usado quando houver uso ativo e frequente. Recomenda-se investigar sempre uso de substâncias e evitar BZDs. Preferencialmente, é necessária 1 semana de abstinência antes de iniciar o uso de medicamentos.

- **PSICOSE** Pode fazer parte do quadro clínico do TEPT ou representar uma condição comórbida. Se for comorbidade, recomenda-se iniciar tratamento com AP; se parte do TEPT, considerar iniciar AP antes, como consta no algoritmo (inicialmente ou após tentativa de monoterapia com outra classe).

- **TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR** Risco aumentado de TEPT, maior refratariedade ao tratamento. Recomenda-se investigar sempre depressão em pacientes com TEPT; dar preferência para antidepressivos no início do tratamento farmacológico. Se depressão com características psicóticas, iniciar com antidepressivo associado a AP.

- **DISSOCIAÇÃO** Associada à gravidade do trauma e do TEPT. Recomenda-se considerar psicoterapia para esses sintomas específicos.

- **GRAVIDEZ** Alteração da absorção e da distribuição dos fármacos. Necessidade de muita cautela com o potencial teratogênico. Recomenda-se dar preferência à psicoterapia e, se necessário, utilizar medicações com menor risco para gestante e feto. Ter atenção às mudanças possíveis nos efeitos das medicações (por alteração de nível sérico).

## **TEMPO DE USO DOS MEDICAMENTOS E DOSES RECOMENDADAS**

Tanto os ISRSs e os IRSNs quanto a mirtazapina, a bupropiona ou os tricíclicos devem ser iniciados em doses baixas, devido ao risco de aumento da ansiedade, devendo ser posteriormente aumentados até as doses em geral utilizadas para depressão, conforme a resposta e a tolerância. De acordo com a maioria dos autores, o tempo mínimo necessário para avaliar os efeitos de um antidepressivo/ansiolítico no tratamento do TEPT é de 4 a 6 semanas, embora algumas vezes até 12 semanas sejam necessárias. Benefício adicional pode ser observado por até 6 a 9 meses antes da estabilização da

melhora. Nos pacientes que respondem ao tratamento, a dose deve ser mantida por pelo menos 1 ano antes do início da retirada, que deve ser gradual.

Independentemente da classe de medicação escolhida para iniciar o tratamento, alguns pacientes apresentam resposta parcial, ou a resposta é restrita a algumas categorias de sintomas. Pacientes com benefício parcial, mas que seguem melhorando, devem ter seu tratamento continuado até atingir um platô. Se a melhora se estabiliza por 2 a 3 semanas, considerar aumentar a dose ou modificar o tratamento. Manter a medicação e iniciar um tratamento adjuvante pode ser uma alternativa, desde que o clínico e o paciente considerem que a melhora parcial não foi devida a efeito-placebo ou a outros aspectos do tratamento, como a psicoterapia, o que pode ser difícil de avaliar.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TEPT é uma patologia associada a grande morbidade e prejuízo funcional, e o diagnóstico precoce e o início do tratamento têm grande impacto no prognóstico. A psicoterapia ou o tratamento combinado são a primeira escolha sempre que disponíveis. Paroxetina, sertralina, fluoxetina, venlafaxina, topiramato e risperidona são os medicamentos que apresentam evidência de eficácia no tratamento do TEPT, e a avaliação dos sintomas predominantes e da presença de comorbidades é fundamental para a escolha do medicamento mais adequado. BZDs devem ser sempre evitados no tratamento do transtorno de estresse agudo e do TEPT, e a mobilização da rede de apoio é fundamental, assim como alguma forma de abordagem psicoterápica.

## REFERÊNCIAS

1. Solomon SD, Davidson JR. Trauma: prevalence, impairment, service use, and cost. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl 9:5-11. PMID [9329445]
2. Seedat S, Lochner C, Vythilingum B, Stein DJ. Disability and quality of life in post-traumatic stress disorder: impact of drug treatment. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(10):989-98. PMID [17002481]
3. Ribeiro WS, Mari Jde J, Quintana MI, Dewey ME, Evans-Lacko S, Vilete LM, et al. The impact of epidemic violence on the prevalence of psychiatric disorders in São Paulo and Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS One*. 2013;8(5):e63545. PMID [23667636]
4. Kessler RC. Posttraumatic stress disorder: the burden to the individual and to society. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 5:4-12; discussion 3-4. PMID [10761674]
5. Hauck S, Azevedo RCS. Trauma. In: Botega NJ, organizador. *Prática psiquiátrica no hospital geral*. 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2012. p. 430-43.

6. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
7. Bajor LA, Ticlea AN, Osser DN. The Psychopharmacology Algorithm Project at the Harvard South Shore Program: an update on posttraumatic stress disorder. *Harv Rev Psychiatry*. 2011;19(5):240-58. PMID [21916826]
8. Mahan AL, Ressler KJ. Fear conditioning, synaptic plasticity and the amygdala: implications for posttraumatic stress disorder. *Trends Neurosci*. 2012;35(1):24-35. PMID [21798604]
9. Watts BV, Schnurr PP, Mayo L, Young-Xu Y, Weeks WB, Friedman MJ. Meta-analysis of the efficacy of treatments for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(6):e541-50. PMID [23842024]
10. Spaulding AM. A pharmacotherapeutic approach to the management of chronic posttraumatic stress disorder. *J Pharm Pract*. 2012;25(5):541-51. PMID [22544623]
11. Pratchett LC, Daly K, Bierer LM, Yehuda R. New approaches to combining pharmacotherapy and psychotherapy for posttraumatic stress disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(15):2339-54. PMID [21819273]
12. Tol WA, Barbui C, van Ommeren M. Management of acute stress, PTSD, and bereavement: WHO recommendations. *JAMA*. 2013;310(5):477-8. PMID [23925613]
13. Jonas DE, Cusack K, Forneris CA, Wilkins TM, Sonis J, Middleton JC, et al. Psychological and pharmacological treatments for adults with Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013. Report N.: 13-EHC011-EF. PMID [23658937]
14. Bisson JJ. Post-traumatic stress disorder. *Clin Evid* [Internet]. 2007 [capturado em 8 fev 2015]. Disponível em: <http://www.clinicalevidence.bmj.com>. PMID [19454111]
15. Koucky EM, Dickstein BD, Chard KM. Cognitive behavioral treatments for posttraumatic stress disorder: empirical foundation and new directions. *CNS Spectr*. 2013;18(2):73-81. PMID [23374904]
16. Resick PA, Williams LF, Suvak MK, Monson CM, Gradus JL. Long-term outcomes of cognitive-behavioral treatments for posttraumatic stress disorder among female rape survivors. *J Consult Clin Psychol*. 2012;80(2):201-10. PMID [22182261]
17. Arnone R, Orrico A, D'Aquino G, Di Munzio W. [EMDR and psychopharmacological therapy in the treatment of the post-traumatic stress disorder]. *Riv Psichiatri*. 2012;47(2 Suppl):8-11. PMID [22622278]
18. van der Kolk BA, Spinazzola J, Blaustein ME, Hopper JW, Hopper EK, Korn DL,

et al. A randomized clinical trial of eye movement desensitization and reprocessing (EMDR), fluoxetine, and pill placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder: treatment effects and long-term maintenance. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(1):37-46. PMID [17284128]

19. Tucker P, Potter-Kimball R, Wyatt DB, Parker DE, Burgin C, Jones DE, et al. Can physiologic assessment and side effects tease out differences in PTSD trials? A double-blind comparison of citalopram, sertraline, and placebo. *Psychopharmacol Bull*. 2003;37(3):135-49. PMID [14608246]

20. Robert S, Hamner MB, Ulmer HG, Lorberbaum JP, Durkalski VL. Open-label trial of escitalopram in the treatment of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(10):1522-6. PMID [17107242]

21. Davidson JR, Weisler RH, Butterfield MI, Casat CD, Connor KM, Barnett S, et al. Mirtazapine vs. placebo in posttraumatic stress disorder: a pilot trial. *Biol Psychiatry*. 2003;53(2):188-91. PMID [12547477]

22. Becker ME, Hertzberg MA, Moore SD, Dennis MF, Bukenya DS, Beckham JC. A placebo-controlled trial of bupropion SR in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27(2):193-7. PMID [17414245]

23. Davidson J, Kudler H, Smith R, Mahorney SL, Lipper S, Hammett E, et al. Treatment of posttraumatic stress disorder with amitriptyline and placebo. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(3):259-66. PMID [2407208]

24. Kosten TR, Frank JB, Dan E, McDougle CJ, Giller EL Jr. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder using phenelzine or imipramine. *J Nerv Ment Dis*. 1991;179(6):366-70. PMID [2051152]

25. Davidson JR, Kudler HS, Saunders WB, Erickson L, Smith RM, Lipper S, et al. Predicting response to amitriptyline in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1993;150(7):1024-9. PMID [8317571]

26. Kosten TR, Frank JB, Dan E, McDougle CJ, Giller EL Jr. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder using phenelzine or imipramine. *J Nerv Ment Dis*. 1991;179(6):366-70. PMID [2051152]

27. Mello MF, Costa MC, Schoedl AF, Fiks JP. Aripiprazole in the treatment of posttraumatic stress disorder: an open-label trial. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008;30(4):358-61. PMID [19142413]

28. Yeh MS, Mari JJ, Costa MC, Andreoli SB, Bressan RA, Mello MF. A double-blind randomized controlled trial to study the efficacy of topiramate in a civilian sample of PTSD. *CNS Neurosci Ther*. 2011;17(5):305-10. PMID [21554564]

29. Gelpin E, Bonne O, Peri T, Brandes D, Shalev AY. Treatment of recent trauma

survivors with benzodiazepines: a prospective study. J Clin Psychiatry.  
1996;57(9):390-4. PMID [9746445]





# TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE

- ▶ **MARCELO VICTOR**
- ▶ **EUGENIO HORACIO GREVET**
- ▶ **LUIS AUGUSTO ROHDE**

O TDAH é um dos transtornos mentais mais comuns em crianças e adolescentes e um problema de saúde pública que determina prejuízos nas esferas familiar, acadêmica e social. Caracteriza-se pela tríade sintomatológica de desatenção, hiperatividade e impulsividade.

É considerado um transtorno do neurodesenvolvimento, com prevalência de 5,3% em crianças e adolescentes, percentual estável há várias décadas.<sup>1</sup> Cerca de 60% dos pacientes permanecem com sintomas e/ou prejuízo significativos ao redor dos 20 anos de idade, com apenas 10% apresentando remissão plena. A prevalência em adultos na comunidade é de 2,5%, podendo elevar-se a 20% ou mais em populações clínicas.<sup>2</sup> Em amostras clínicas, o transtorno é mais comum em meninos, mas em adultos a prevalência é similar entre os sexos. O transtorno está associado à presença de comorbidades em até 70% dos casos em amostras clínicas.

O tratamento do TDAH na infância e na adolescência parece reduzir o risco do desenvolvimento de comorbidades psiquiátricas na vida adulta. Também melhora a qualidade de vida e o funcionamento em longo prazo em diversas áreas da vida (desempenho acadêmico, direção de veículos, risco de uso de substâncias e obesidade, ocupação, autoestima, desempenho social e uso de serviços de saúde) em crianças, adolescentes e adultos com o transtorno e, em alguns aspectos, também em seus familiares.<sup>3</sup>

A avaliação clínica das comorbidades associadas ao TDAH é fundamental, pois elas dificultam o diagnóstico e podem reduzir a efetividade do tratamento.<sup>4,5</sup> Os transtornos psiquiátricos mais associados ao TDAH na infância em amostras clínicas são o

transtorno da conduta e o TOD (50-60%), o TDM (10-20%), os transtornos de ansiedade (20-25%), o TB (10%) e o transtorno de aprendizagem (10-50%). Entre os indivíduos adultos diagnosticados com TDAH, cerca de 70% têm alguma comorbidade, sendo as mais frequentes transtornos de ansiedade (43%), transtornos do humor (41%), transtorno da personalidade antissocial (17%), TOD (44%) e TUSs (21%).

O tratamento do TDAH é multimodal, o que implica um conjunto de ações em diversas áreas e por diversas pessoas.<sup>6,7</sup> Existem hoje diversas diretrizes para o tratamento do TDAH em crianças, adolescentes e adultos<sup>8</sup> e que incluem necessariamente a psicoeducação sobre o transtorno e comorbidades associadas, o aconselhamento e a orientação dos pacientes e seus familiares (fundamental em menores de 18 anos), a utilização de psicoterapia individual ou em grupo e o uso de medicamentos para o transtorno e para as eventuais comorbidades. Duas dessas abordagens têm maior evidência de eficácia: a TCC e as medicações, notadamente os estimulantes.

Casos mais leves de TDAH podem ser inicialmente abordados com alternativas psicoterápicas eficazes em diminuir as alterações comportamentais. Abordagens psicológicas não são tão eficazes quanto psicofármacos,<sup>9</sup> mas permanecem fundamentais pela adaptação e melhora no funcionamento psicossocial (além da simples redução de sintomas) que também promovem. Para crianças e adolescentes, terapia comportamental, treinamento parental e de habilidades sociais e intervenções psicoeducacionais estão indicados. Em adultos, TCC pode ser particularmente indicada em casos com comorbidade com depressão ou ansiedade. Existem também alguns tratamentos nutricionais complementares com tamanho de efeito pequeno, como o uso de ômega-3.

As alterações mais específicas nos sintomas nucleares do transtorno apresentam melhor resposta terapêutica com o uso de psicofármacos – principalmente estimulantes –, que são frequentemente necessários para controle adequado do TDAH. Embora muitos pacientes com TDAH ainda permaneçam sem diagnóstico e tratamento, existe crescente pressão social para a expansão do uso de estimulantes em casos abaixo do limiar em indivíduos saudáveis. O clínico deve estar atento e ser criterioso na avaliação do paciente e na prescrição desses medicamentos, para evitar seu uso indiscriminado.

O tratamento do TDAH visa principalmente a alcançar a remissão sintomática, definida operacionalmente como a normalização de qualquer escala utilizada na quantificação e no acompanhamento dos sintomas. Por fim, é importante lembrar que as doses de estimulantes devem ser, portanto, aumentadas até que não exista mais espaço para melhora ou presença de eventos adversos significativos.

A seguir, será discutido o uso dos psicofármacos no tratamento do TDAH em crianças e

adultos com base nas evidências científicas atuais. Os fármacos mais estudados para o tratamento do TDAH são geralmente aqueles com efeitos noradrenérgicos e dopaminérgicos. Os psicoestimulantes e alguns antidepressivos são os principais, mas substâncias de outras classes farmacológicas também são utilizadas.

## PSICOESTIMULANTES

Os psicoestimulantes são as substâncias de primeira escolha em todas as diretrizes publicadas para o tratamento do TDAH em qualquer faixa etária.<sup>8</sup> Em crianças e adolescentes, são utilizados há várias décadas com essa finalidade e apresentam clara evidência científica de eficácia em estudos de curta duração (até 12 semanas). Diversas metanálises comprovam a eficácia dessa classe de substâncias no tratamento do TDAH.<sup>10</sup> O tamanho de efeito está entre 0,8 e 1, com um NNT de 2. Ou seja, para cada 2 pacientes tratados, 1 seria beneficiado com o uso do fármaco. Parece haver vantagem consistente dos estimulantes sobre as medicações não estimulantes, apresentando tamanhos de efeito maiores (0,99 vs. 0,57) e talvez uma pequena diferença significativa favorecendo as anfetaminas sobre o metilfenidato. Atualmente, estão disponíveis no Brasil o metilfenidato de curta, média e longa ação, a lisdexanfetamina de longa ação e o modafinil. Preparados de longa ação permitem dose única sem aumento de efeitos colaterais,<sup>4</sup> mas geralmente são mais onerosos. Nenhuma formulação de longa ação parece consistentemente superior às demais.<sup>11</sup> Os estimulantes têm um NNH de 4 (para qualquer efeito adverso) e podem causar cefaleia, insônia, diminuição do apetite e náuseas (geralmente transitórios). O uso em menores de 6 anos de idade é possível, mas controverso, sendo recomendada terapia comportamental como primeira opção.<sup>12</sup>

Os psicoestimulantes também são a primeira escolha no tratamento do TDAH em adultos.<sup>13</sup> Para o metilfenidato, o tamanho de efeito está entre 0,67 e 0,80;<sup>14</sup> o NNT, entre 2 e 3; e o NNH, em 23 (considerando a suspensão do uso por efeitos adversos). As doses utilizadas variam geralmente entre 0,3 e 1,2 mg/kg/dia para o metilfenidato e entre 30 e 70 mg/kg/dia para a lisdexanfetamina. Doses maiores estão associadas a mais efeitos adversos e menor adesão ao tratamento. Parece haver benefício e segurança no uso prolongado em adultos.<sup>15</sup>

Em qualquer faixa etária, é importante escalonar as doses buscando o balanço ideal entre eficácia e efeitos adversos. A resposta geralmente ocorre entre 0,3 e 0,8 mg/kg/dia de metilfenidato. Alguns raros indivíduos respondem e toleram doses extremas de até 2,0 mg/kg/dia.

Os estimulantes estão contraindicados em casos de hipertensão e psicose, além de poderem piorar quadros de tiques. Existe potencial de abuso, que deve ser

cuidadosamente avaliado, principalmente em pacientes com TUSs ou personalidade antissocial. Os estimulantes exigem cuidados na presença de DCV, embora sejam, de modo geral, seguros em indivíduos saudáveis.<sup>16</sup> Podem aumentar levemente a PA (1,2 mmHg diastólica) e a frequência cardíaca em adultos (5,7 bpm/min), sendo recomendada sua mensuração na linha basal e a cada 3 meses.<sup>5</sup> Crianças e adolescentes devem ser avaliados para a presença de história de doença cardíaca, síncope durante exercícios e morte súbita de familiares antes dos 40 anos.<sup>4,17</sup> Os estimulantes podem reduzir o crescimento (altura) de forma dose-dependente em cerca de 1 a 2 cm/ano. Essa redução geralmente é limitada até 3 cm de perda com o uso prolongado.<sup>4</sup> O efeito é dose-dependente e reversível após a retirada do medicamento. O manejo inclui férias medicamentosas, uso após as refeições, dieta hipercalórica e reforço da última refeição do dia.<sup>17</sup>

Mesmo com uma resposta em geral satisfatória aos estimulantes no tratamento do TDAH, existe considerável variabilidade interindividual.<sup>18</sup> Dessa forma, o clínico pode experimentar entre algumas opções de preparados dos estimulantes de curta e longa ação buscando a alternativa mais satisfatória para cada paciente. A seguir, é feita uma breve descrição dos medicamentos utilizados.

## **ATOMOXETINA**

A atomoxetina, um potente ISRN comercializado por importação no Brasil, é eficaz<sup>19</sup> no tratamento do TDAH em menores de 18 anos, com tamanho de efeito estimado em 0,67 e um NNT de 4. Sintomas do TOD também respondem ao fármaco (TE = 0,33), acarretando melhora da qualidade de vida (TE = 0,25), além de reduzir a ansiedade. Entretanto, ela é um pouco menos eficaz que os estimulantes e apresenta efeitos colaterais próprios, como um possível e raro aumento no risco de tentativas de suicídio (NNH = 227). Em adultos, também é eficaz, mas apresenta tamanho de efeito inferior ao dos estimulantes, em torno de 0,4, com um NNT de 5. A atomoxetina manteve os benefícios comportamentais mesmo após 2 a 3 anos de uso em crianças, adolescentes e adultos.

## **ANTIDEPRESSIVOS**

Os ADTs, principalmente a imipramina, a nortriptilina e a desipramina,<sup>20</sup> são eficazes no TDAH em menores de 18 anos, embora não sejam medicações de primeira linha. A nortriptilina permanece como boa opção nesse grupo em razão do perfil de efeitos colaterais, da disponibilidade e do custo, podendo ser utilizada em doses entre 0,4 e 4,5 mg/kg/dia (média de 1,7 mg/kg/dia). Os tricíclicos também necessitam de avaliação cardíaca criteriosa antes de seu uso. Recomenda-se realizar ECG basal e após a

obtenção de uma dose estável da medicação. Imipramina ou nortriptilina podem ser adicionadas ao metilfenidato em casos de enurese. A bupropiona (3-6 mg/kg/dia) também demonstrou eficácia superior à do placebo, mas inferior à dos estimulantes.

Em adultos, os antidepressivos são uma alternativa aos estimulantes. Há casos em que os estimulantes são ineficazes ou apresentam efeitos colaterais intoleráveis e em que a presença de comorbidades como tabagismo ou TDM indica seu uso. Os antidepressivos têm tamanho de efeito e NNT semelhantes à atomoxetina. Os mais estudados foram a bupropiona e a desipramina.

Não há evidências de eficácia de ISRSs nos sintomas básicos do TDAH em crianças, adolescentes ou adultos, embora eles possam ser úteis no tratamento das comorbidades que frequentemente se associam ao transtorno. A venlafaxina foi eficaz (entre 50-75 mg) em menores de 18 anos, mas não em adultos com TDAH.

É interessante ressaltar que, diferentemente dos psicoestimulantes com efeitos terapêuticos imediatos, os antidepressivos podem demorar até 5 semanas para apresentar sua resposta terapêutica. Por isso, é necessário que se discuta claramente com o paciente sobre o tempo necessário para efeito dessas medicações, ainda mais para quem realizou tratamento prévio com metilfenidato.

## **NEUROLÉPTICOS**

A maioria dos estudos que comparam os APs aos estimulantes no tratamento de crianças com TDAH foi descrita com a primeira geração de neurolépticos há cerca de 20 anos, e aponta para uma superioridade da resposta clínica dos estimulantes. A tioridazina foi a substância mais bem estudada nesse grupo. Dos fármacos de segunda geração, risperidona, quetiapina, aripiprazol e olanzapina parecem reduzir a hiperatividade em crianças e adolescentes com TDAH associado a transtorno da conduta ou TOD,<sup>21</sup> embora faltem estudos controlados e seja preciso atenção para a possibilidade do surgimento de síndrome metabólica com essa classe de medicações.

## **OUTROS FÁRMACOS**

Modafinil é um agente utilizado em narcolepsia de ação central que é estrutural e farmacologicamente distinto dos estimulantes. É eficaz em crianças e adolescentes com TDAH em doses de 100 a 400 mg por dia, com tamanho de efeito menor que o do metilfenidato nessa faixa etária.<sup>22</sup> Entretanto, não foi aprovado até o momento para uso em TDAH pela FDA, em parte devido a preocupações com o grave, apesar de raro, risco da síndrome de Stevens-Johnson. Em adultos, os resultados são discrepantes. Essa substância pode ser utilizada, mas em geral não como primeira escolha.

A clonidina apresenta resposta moderada ( $TE = 0,58$ ) em crianças e adolescentes apenas com TDAH ou com o transtorno associado a transtorno da conduta, tiques ou retardo do desenvolvimento, podendo, inclusive, ser adicionada aos estimulantes. Crianças com transtorno de Tourette/tiques e TDAH e que não toleraram o metilfenidato podem apresentar melhora com a clonidina. Entretanto, a clonidina não parece se mostrar tão eficaz nos sintomas de desatenção.

A guanfacina, disponível por importação, é um agonista mais seletivo que a clonidina que atua nos receptores  $\alpha 2$ -adrenérgicos que predominam no córtex pré-frontal. Sua eficácia em dose única com preparado de longa ação foi demonstrada em todos os sintomas do TDAH por até 24 meses de uso em crianças, adolescentes e adultos, isoladamente ou em associação com estimulantes, com tamanho de efeito ao redor de 0,6.

A seguir, são descritos os algoritmos de tratamento do TDAH e suas comorbidades, separadamente, nos diferentes grupos etários. Esses algoritmos baseiam-se na literatura vigente, priorizando-se ECRs, metanálises e diretrizes clínicas. Salienta-se que a história individual e a avaliação clínica são soberanas em qualquer decisão terapêutica.

## **DIRETRIZES PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO TDAH EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

### **TRATAMENTO DO TDAH SEM COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS**

Os estimulantes são a primeira opção para o tratamento do TDAH sem comorbidades em todas as diretrizes disponíveis (Figs. 1 e 2).<sup>4,6,8</sup> Há certa tendência a preferir os preparados de longa ação em relação aos de liberação imediata, em decorrência da facilidade do uso e da melhora na adesão ao tratamento, mas o custo desses medicamentos é maior e pode haver variabilidade na resposta individual. A segunda opção seria a troca de um estimulante por outro disponível no mercado brasileiro (entre metilfenidato e lisdexanfetamina). No momento, não existe nenhum marcador biológico que possa orientar quais os pacientes que responderão melhor a um ou outro estimulante. Atomoxetina, guanfacina e clonidina de longa ação seriam as recomendações seguintes, mas estão disponíveis apenas por importação. Os ADTs (imipramina, nortriptilina e desipramina) e a bupropiona vêm a seguir. O modafinil é a alternativa seguinte, se as anteriores falharem. Em geral, o caso é revisto a cada 2 ou 3 meses após a estabilização, e pode-se tentar retirar a medicação no início de cada ano letivo, com tempo para uma avaliação da evolução dos sintomas e seu impacto nos estudos e demais áreas. Frequentemente, existe abrandamento na sintomatologia ao término da adolescência, sobretudo nos sintomas de hiperatividade, e o clínico precisa

julgar se o uso de medicações ainda permanece necessário no início da vida adulta, o que pode ocorrer em uma parcela considerável dos casos.

# **TDAH INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA**

```
graph TD; A[TDAH INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA] --> B[Sem comorbidade]; B --> C[1ª) Metilfenidato ou lisdexanfetamina<br/>2ª) Troca de estimulante<br/>3ª) Clonidina<br/>4ª) Bupropiona, tricíclicos<br/>5ª) Modafinil<br/>6ª) Combinações de fármacos];
```

**Sem comorbidade**

- 1ª) Metilfenidato ou lisdexanfetamina
- 2ª) Troca de estimulante
- 3ª) Clonidina
- 4ª) Bupropiona, tricíclicos
- 5ª) Modafinil
- 6ª) Combinações de fármacos



**FIGURA 1 ► ALGORITMO DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO TDAH EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES SEM COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS**

**TDAH EM ADULTOS**

```
graph TD; A[TDAH EM ADULTOS] --> B[Sem comorbidade]; B --> C["1ª) Metilfenidato ou lisdexanfetamina<br/>2ª) Trocar de estimulante<br/>3ª) Bupropiona, tricíclicos<br/>4ª) Modafinil"]
```

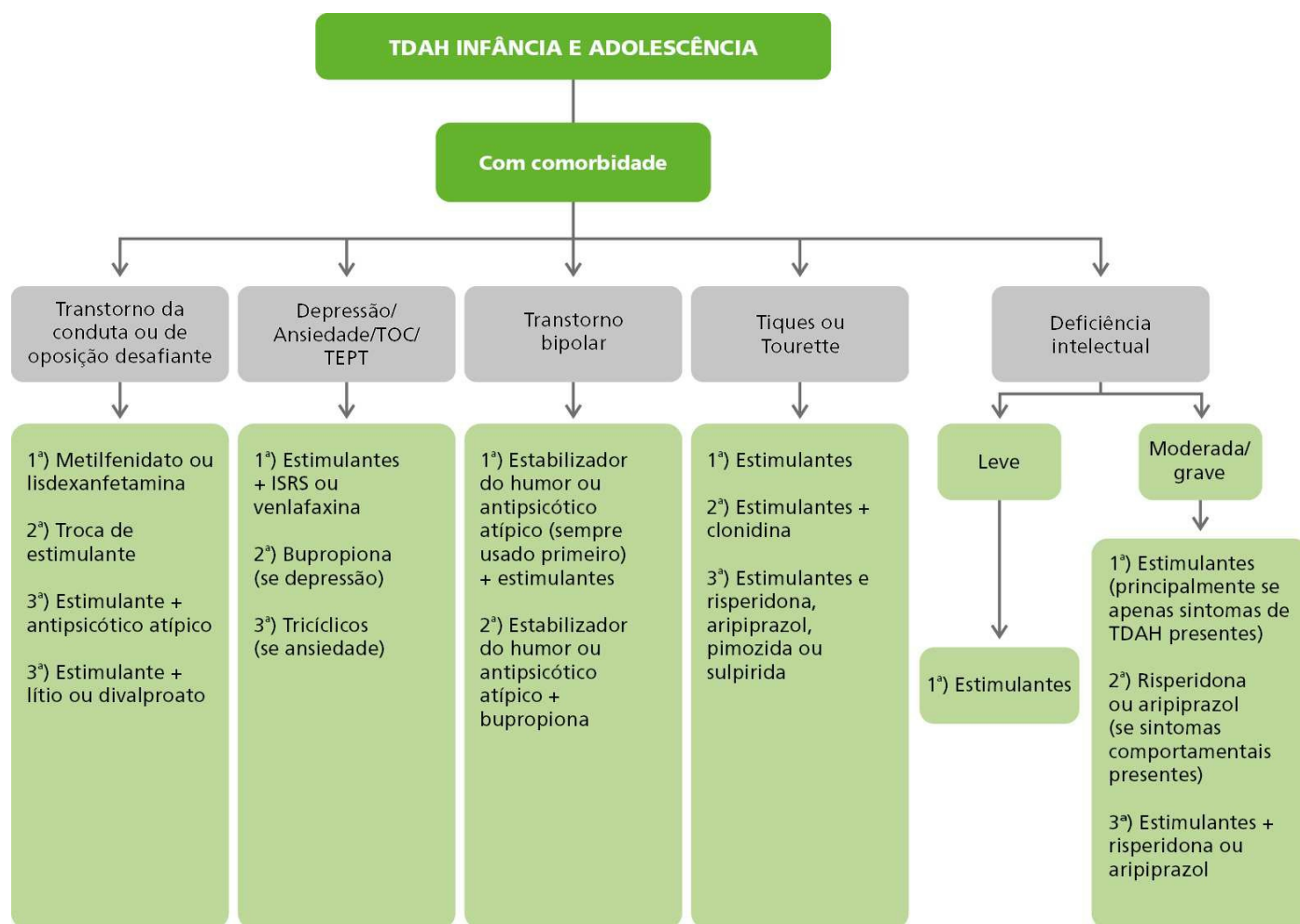
**Sem comorbidade**

- 1ª) Metilfenidato ou lisdexanfetamina
- 2ª) Trocar de estimulante
- 3ª) Bupropiona, tricíclicos
- 4ª) Modafinil

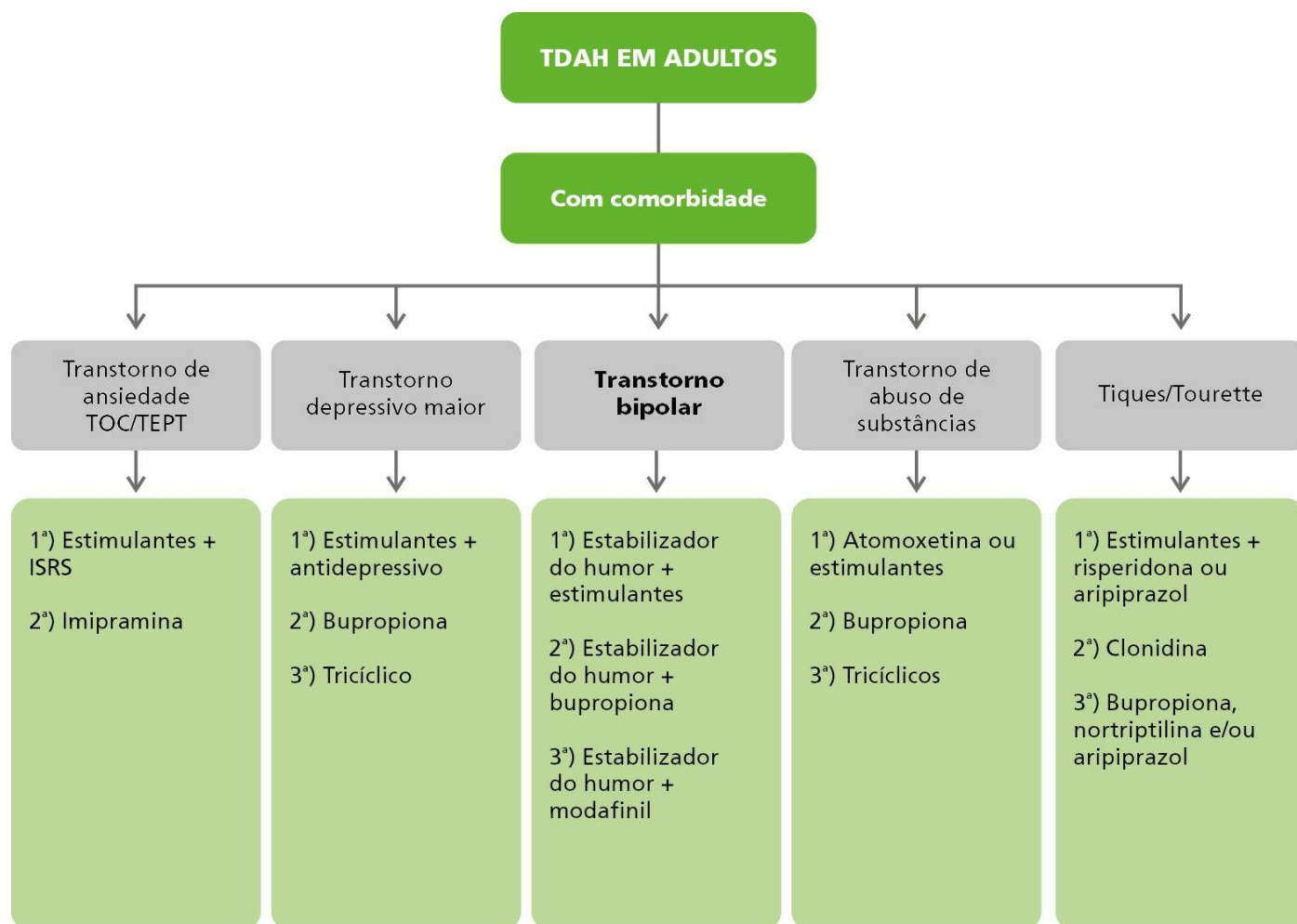
**FIGURA 2 ► ALGORITMO DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO TDAH EM ADULTOS SEM COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS**

## TRATAMENTO DO TDAH COM COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS

O tratamento do TDAH, quando acompanhado de comorbidades, deve seguir certas regras que podem ser aplicadas a todas as faixas etárias (Figs. 3 e 4). Primeiramente, o tratamento das comorbidades clinicamente relevantes é mandatório, já que tratar o TDAH sem ter estabilizado as comorbidades diminui a efetividade geral do tratamento. Ainda, o uso de psicoestimulantes pode piorar algumas comorbidades, em especial os transtornos do humor. Não se deve esquecer que sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade são características clínicas compartilhadas por muitos transtornos psiquiátricos, devendo ser feito um diagnóstico diferencial apurado. O uso de outros psicofármacos que podem afetar a cognição deve ser ativamente investigado. Por exemplo, o uso de anticonvulsivantes como o topiramato pode causar alterações importantes de desempenho cognitivo.



**FIGURA 3 ► ALGORITMO DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO TDAH EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS**



**FIGURA 4 ► ALGORITMO DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO TDAH EM ADULTOS COM COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS**

► **TDAH, TRANSTORNOS DE ANSIEDADE, TOC E TEPT** O metilfenidato associado aos ISRSs é a primeira escolha no TDAH quando existe algum transtorno de ansiedade, TOC ou TEPT associado. Existem evidências de que o metilfenidato em monoterapia possa ser utilizado se não houver piora desses quadros. A atomoxetina também é uma opção de primeira escolha, em monoterapia, nos casos de TDAH acompanhado desses transtornos. Os ADTs são uma alternativa como segunda opção. Contudo, o uso de nortriptilina ou desipramina em crianças não é isento de riscos, principalmente cardiológicos.

► **TDAH E TDM** Em casos leves, o metilfenidato pode melhorar sintomas depressivos associados às dificuldades acadêmicas, sociais e familiares causadas pelo TDAH.<sup>23</sup> O metilfenidato associado a um ISRS ou à venlafaxina é também a primeira escolha no TDAH quando existe algum transtorno depressivo associado. A atomoxetina não demonstrou ser efetiva em monoterapia para os sintomas depressivos, podendo ser associada a um ISRS, se necessário, com preferência para inibidores fracos do

metabolismo da enzima hepática CYP2D6, como o citalopram e o escitalopram.

► **TDAH E TB** A recomendação atual é de estabilização do quadro bipolar antes do tratamento do TDAH.<sup>23</sup> O tratamento do TDAH não impacta negativamente nos sintomas de humor devidamente estabilizados. A prática corrente é a de iniciar um estabilizador do humor (p. ex., lítio ou divalproato) ou um APA para, posteriormente, associar-se anfetaminas, metilfenidato ou atomoxetina. Os ADTs devem ser evitados nesses pacientes. Ao se utilizar um antidepressivo, é importante observar piora no quadro ou virada maníaca.

► **TDAH E TRANSTORNO DA CONDUTA E/OU TOD** Nos casos de TDAH e transtorno da conduta e/ou TOD, a primeira alternativa é a utilização do metilfenidato. Em casos resistentes, com resposta parcial ou nos quais o grau de agressividade é muito intenso, pode-se associar um APA como risperidona ou aripiprazol. Lítio ou divalproato são a alternativa seguinte. A atomoxetina também se mostrou eficaz na redução dos sintomas de TOD e transtorno da conduta quando associados ao TDAH. A clonidina e a guanfacina podem ser consideradas a seguir como opções nesses pacientes.

► **TDAH E TRANSTORNO DE TOURETTE/TIQUES** Os tiques não são contraindicação para o uso de estimulantes, mas cuidados são necessários.<sup>24</sup> Metilfenidato não piora os tiques a curto prazo, mas anfetaminas em doses altas podem exacerbar a condição. Pode até haver redução desse sintoma com o metilfenidato. Entretanto, é necessário monitoramento constante, já que alguns indivíduos suscetíveis realmente podem apresentar piora dos tiques com o uso de estimulantes. Como o curso é flutuante, recomendam-se 3 meses de observação do efeito dos estimulantes. Atomoxetina, clonidina, guanfacina, desipramina ou um APA, como risperidona ou aripiprazol, também podem ser utilizados.

► **TDAH E TUS** Frequentemente, é necessário estabilizar os TUS antes do tratamento do TDAH.<sup>25</sup> Os estimulantes e a atomoxetina podem ser utilizados em casos ativos de TUS, mas os benefícios podem ser limitados, pois esses medicamentos não reduzem (embora aparentemente também não piores) os quadros de TUS associados. Preparados de longa ação são os indicados, estando menos associados a abuso ou tráfico. Demais opções não aditivas também podem ser recomendadas, como bupropiona, nortriptilina ou modafinil.

► **TDAH E DEFICIÊNCIA INTELECTUAL** Os estudos controlados têm apontado o metilfenidato como primeira escolha para o tratamento do TDAH e da deficiência intelectual leve. A risperidona tem-se mostrado eficaz no tratamento a curto e longo prazos de sintomas disruptivos em crianças com inteligência limítrofe ou abaixo da

média.

## **DIRETRIZES PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO TDAH EM ADULTOS**

As regras que norteiam o tratamento do TDAH no adulto são as mesmas utilizadas no tratamento do transtorno na infância e na adolescência. Diferentemente das crianças e adolescentes, adultos com TDAH e comorbidades tendem a procurar atendimento em decorrência de problemas associados às comorbidades, e não em razão dos sintomas do TDAH. Comorbidades instáveis ou clinicamente relevantes precisam ser tratadas antes do TDAH porque os sintomas são inespecíficos e os estimulantes podem desestabilizar diversos quadros psiquiátricos, como o TB ou o TUS. A devida estabilização das comorbidades permite um tratamento seguro e com boa resposta do TDAH.

Os psicofármacos geralmente utilizados são os estimulantes, os antidepressivos e o modafinil. Atomoxetina também seria uma opção disponível por importação.

## **TRATAMENTO DO TDAH EM ADULTOS SEM COMORBIDADE PSQUIÁTRICA**

Em pacientes que não apresentam comorbidades, a indicação recai entre metilfenidato (0,3-1,2 mg/kg/dia) ou lisdexanfetamina (30-70 mg/dia). A atomoxetina seria a escolha seguinte. A próxima opção seriam os antidepressivos bupropiona, nortriptilina ou imipramina. A desipramina também pode ser importada. O modafinil e a guanfacina de liberação lenta (importada) podem ser utilizados se as alternativas anteriores falharem ou se estiverem contraindicadas.

## **TRATAMENTO DO TDAH EM ADULTOS COM COMORBIDADES PSQUIÁTRICAS**

O tratamento do TDAH acompanhado de comorbidades baseia-se mais no bom senso do que em ensaios clínicos bem conduzidos. Considerando as comorbidades mais comumente encontradas, as estratégias de tratamento propostas são apresentadas a seguir.

### **TDAH E TDM**

Em pacientes com depressão moderada a grave, a depressão deve ser a prioridade; em

casos de depressão leve ou que pareçam relacionados ao TDAH, a ordem pode ser invertida.<sup>23</sup> A associação de qualquer antidepressivo mais TCC parece ser a primeira escolha. Havendo melhora da depressão e restando sintomas de TDAH, um estimulante pode ser associado. A bupropiona como monoterapia ou associada a um estimulante pode ser uma alternativa para casos com sintomas menos intensos das duas patologias. Desipramina ou nortriptilina isoladamente são opções de segunda escolha. O uso concomitante de antidepressivos em adultos com TDAH não limitou a resposta ao metilfenidato.

## **TDAH E TB**

No TDAH associado a TB, este último deve sempre ser tratado primariamente. A identificação do TDAH nem sempre é óbvia e por vezes só fica evidente em períodos de eutímia. O uso de estimulantes em pacientes bipolares esteve associado a até 40% de viradas maníacas ou hipomaníacas em pacientes não adequadamente estabilizados ou sem a proteção de estabilizadores do humor. Uma vez estabilizado o quadro bipolar, pode-se passar ao tratamento dos sintomas de TDAH. A prática comum é a de se iniciar com um estabilizador do humor e, posteriormente, associar um estimulante, atomoxetina ou bupropiona. Modafinil e TCC são segunda escolha. Nesses casos, é importante evitar tricíclicos, devido ao risco de virada maníaca ou de piora da ciclagem.

## **TDAH, TRANSTORNOS DE ANSIEDADE, TOC E TEPT**

A atomoxetina reduziu sintomas de TAS e TAG em pacientes com TDAH. Sintomas obsessivo-compulsivos responderam ao uso de metilfenidato. Anfetaminas foram adicionadas a pacientes com TAG e uso de ISRS ou IRSN com boa resposta. No tratamento do TDAH em adultos que ao mesmo tempo apresentem algum transtorno de ansiedade, TOC ou TEPT, dar preferência a um ISRS ou IRSN associado ao metilfenidato ou à atomoxetina. Os BZDs de alta potência também podem ser efetivos associados ao metilfenidato. O uso da imipramina pode ser uma opção como monoterapia.

## **TDAH E TUS**

O tratamento de adultos com TDAH com TUS associado revela um dilema clínico: devemos ou não usar estimulantes nesses pacientes? As decisões clínicas quanto ao sequenciamento adequado do tratamento precisam ser cuidadosamente avaliadas e individualizadas considerando vantagens e desvantagens caso a caso.<sup>26</sup> Frequentemente, o TUS precisa ser estabilizado antes do tratamento do TDAH. Os TUS são as comorbidades mais bem estudadas em adultos com TDAH e dificultam o tratamento. A presença de TUS está associada a uma pior resposta<sup>14</sup> e à necessidade do emprego de



doses mais altas de metilfenidato. Contudo, pacientes com TUS podem utilizar com segurança estimulantes, embora não pareça ocorrer benefício no TUS apenas pelo tratamento do TDAH. Os preparados de longa ação de estimulantes de difícil esmagamento ou inalação, ou a atomoxetina, ambos associados à terapia psicossocial, seriam a primeira opção nesses casos. A bupropiona e os tricíclicos (nortriptilina e desipramina) também podem ser utilizados.

## **TDAH E TRANSTORNOS DE TIQUES**

A primeira escolha no tratamento do TDAH acompanhado por tiques seria o metilfenidato associado a um AP como a risperidona ou o aripiprazol. Atomoxetina, guanfacina e clonidina seriam as opções seguintes. A próxima escolha recairia sobre a bupropiona, a nortriptilina ou a desipramina associadas a um APA (aripiprazol ou risperidona).

## **TRATAMENTO COMBINADO DO TDAH**

Existem poucos estudos que avaliam o uso combinado de psicofármacos para produzir efeitos sinérgicos ou complementares no tratamento do TDAH. A adição de metilfenidato a respondedores parciais de atomoxetina resultou em maior eficácia, mas também em mais efeitos colaterais. O uso combinado de clonidina e metilfenidato é mais eficaz que a monoterapia em casos de TDAH associado a tiques. Olanzapina pode ser combinada com atomoxetina quando transtorno da conduta está associado ao TDAH. Clonidina e guanfacina de longa ação podem ser adicionadas com segurança aos estimulantes, com bons resultados, sendo possível a utilização dessa combinação quando há rebote sintomatológico no fim do dia com o uso de estimulantes.

Cabe destacar que a maioria dos pacientes com TDAH tem alguma comorbidade e que muitos deles terão que utilizar mais que um medicamento com efeito direto ou não nos sintomas de TDAH. O tratamento das comorbidades em geral também reduz sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade que são decorrentes delas, mas semelhantes aos do TDAH. Muitas vezes, essa redução pode não ser clinicamente significativa, exigindo tratamento específico para o TDAH.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

É importante destacar que o TDAH é um dos transtornos psiquiátricos mais comuns, afeta indivíduos em todas as faixas etárias e pode ser adequadamente tratado com medicações que necessitam de atenção do clínico, mas que podem ser muito eficazes, com ganhos importantes na qualidade de vida dos pacientes.



## REFERÊNCIAS

1. Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol*. 2014;43(2):434-42. PMID [24464188]
2. Almeida Montes LG, Hernández García AO, Ricardo-Garcell J. ADHD prevalence in adult outpatients with nonpsychotic psychiatric illnesses. *J Atten Disord*. 2007;11(2):150-6. PMID [17709815]
3. Surman CB, Hammerness PG, Pion K, Faraone SV. Do stimulants improve functioning in adults with ADHD? A review of the literature. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(6):528-33. PMID [23391411]
4. Feldman HM, Reiff MI. Attention deficit-hyperactivity disorder in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2014;370(9):838-46. PMID [24571756]
5. Volkow ND, Swanson JM. Adult attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1935-44. PMID [24224626]
6. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Steering Committee on Quality Improvement and Management. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;128(5):1007-22. PMID [22003063]
7. Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugué M, Carpentier PJ, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: the European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry*. 2010;10:67. PMID [20815868]
8. Seixas M, Weiss M, Müller U. Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol*. 2012;26(6):753-65. PMID [21948938]
9. Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry*. 2013;170(3):275-89. PMID [23360949]
10. Faraone SV, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19(4):353-64. PMID [19763664]
11. Coghill D, Banaschewski T, Zuddas A, Pelaz A, Gagliano A, Doepfner M. Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of head-to-head studies. *BMC Psychiatry*. 2013;13:237. PMID [24074240]

12. Charach A, Carson P, Fox S, Ali MU, Beckett J, Lim CG. Interventions for preschool children at high risk for ADHD: a comparative effectiveness review. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1584-604. PMID [23545375]
13. Moriyama TS, Polanczyk GV, Terzi FS, Faria KM, Rohde LA. Psychopharmacology and psychotherapy for the treatment of adults with ADHD: a systematic review of available meta-analyses. *CNS Spectr*. 2013;18(6):296-306. PMID [23739183]
14. Castells X, Ramos-Quiroga JA, Rigau D, Bosch R, Nogueira M, Vidal X, et al. Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-regression analysis. *CNS Drugs*. 2011;26(2):157-69. PMID [21254791]
15. Fredriksen M, Halmøy A, Faraone SV, Haavik J. Long-term efficacy and safety of treatment with stimulants and atomoxetine in adult ADHD: a review of controlled and naturalistic studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(6):508-27. PMID [22917983]
16. Winterstein AG. Cardiovascular safety of stimulants in children: findings from recent population-based cohort studies. *Curr Psychiatry Rep*. 2013;15(8):379. PMID [23913135]
17. Cortese S, Holtmann M, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, et al. Practitioner review: current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54(3):227-46. PMID [23294014]
18. Kieling R, Rohde LA. ADHD in children and adults: diagnosis and prognosis. *Curr Top Behav Neurosci*. 2012;9:1-16. PMID [21499858]
19. Tanaka Y, Rohde LA, Jin L, Feldman PD, Upadhyaya HP. A meta-analysis of the consistency of atomoxetine treatment effects in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder from 15 clinical trials across four geographic regions. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23(4):262-70. PMID [23683141]
20. Ghanizadeh A. A systematic review of the efficacy and safety of desipramine for treating ADHD. *Curr Drug Saf*. 2013;8(3):169-74. PMID [23914752]
21. Masi G, Gagliano A, Siracusano R, Berloffia S, Calarese T, Ilardo G, et al. Aripiprazole in children with Tourette's disorder and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder: a 12-week, open-label, preliminary study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2012;22(2):120-5. PMID [22375853]
22. Goetz HR, Scott O, Nevo N, Bennett-Back O, Zelnik N. Using the test of variables of attention to determine the effectiveness of modafinil in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a prospective methylphenidate-controlled trial. *J Child Neurol*. 2012;27(12):1547-52. PMID [22447850]

23. Bond DJ, Hadjipavlou G, Lam RW, McIntyre RS, Beaulieu S, Schaffer A, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2012;24(1):23-37. PMID [22303520]
24. Roessner V, Schoenefeld K, Buse J, Bender S, Ehrlich S, Münchau A. Pharmacological treatment of tic disorders and Tourette Syndrome. *Neuropharmacology*. 2013;68:143-9. PMID [22728760]
25. Wilens TE, Morrison NR. The intersection of attention-deficit/hyperactivity disorder and substance abuse. *Curr Opin Psychiatry*. 2011;24(4):280-5. PMID [23105949]
26. Pérez de Los Cobos J, Siñol N, Pérez V, Trujols J. Pharmacological and clinical dilemmas of prescribing in comorbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and addiction. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(2):337-56. PMID [23216449]



# TRANSTORNOS POR USO DE SUBSTÂNCIAS

- ▶ LISIA VON DIEMEN
- ▶ SILVIA BASSANI SCHUCH GOI
- ▶ ANNE ORGLER SORDI
- ▶ MELINA DE CASTRO
- ▶ FLAVIO PECHANSKY

A abordagem dos transtornos aditivos continua sendo um desafio. Nos últimos anos, é evidente e crescente o impacto social e de saúde dos diferentes tipos de drogas, o que acaba refletindo em uma maior demanda para o tratamento de pacientes com problemas relacionados ao uso de substâncias. Um primeiro desafio é estabelecer um vínculo adequado com eles, já que muitas vezes estão desmotivados ou foram obrigados pelos familiares a procurar ajuda. Outras vezes, a queixa é outra, e eles não estão preparados para abordar o problema com drogas.

Além da abordagem farmacológica, são utilizadas diversas outras intervenções que complementam as estratégias de manejo desses pacientes, a saber: intervenções psicossociais/breves, gerenciamento de casos e grupos de autoajuda.

As **TCCs** são direcionadas para a **mudança de pensamentos distorcidos** em relação ao uso da droga e para a melhora das habilidades interpessoais. Técnicas de **entrevista motivacional** utilizam a **empatia, a reflexão e a avaliação dos prós e contras** do uso da substância para ajudar o paciente a manter a adesão ao tratamento e a motivação para a mudança. O **manejo de contingências** é uma modalidade de tratamento baseada na recompensa (p. ex., *vouchers*) pelo comportamento dirigido à manutenção da abstinência. Além dessas medidas, é muito importante a participação da **família** no tratamento, no sentido de apoiar e direcionar o comportamento do paciente à manutenção da abstinência.

O conceito atual do TUS é descritivo e baseado na **presença de sinais e sintomas**. Os diagnósticos de abuso e de dependência de substâncias, presentes no DSM-IV-TR, estão descritos, no DSM-5, na Seção II, no capítulo dos Transtornos Relacionados a Substâncias e Transtornos Aditivos (p. 481). O DSM-5 define o TUS como um **continuum de gravidade**, podendo ser leve (2 ou 3 critérios), moderado (4 ou 5 critérios) ou grave (6 ou mais critérios).<sup>1</sup>

## ÁLCOOL

Cerca de 2 bilhões de pessoas ao redor do mundo consomem álcool, e estima-se que mais de 75 milhões tenham apresentado transtorno por uso de álcool nos últimos 12 meses.<sup>2</sup> No Brasil, dados apontam que 52% dos indivíduos acima de 18 anos bebem pelo menos uma vez ao ano, 28% beberam excessivamente em pelo menos uma ocasião no último ano, cerca de 3% apresentaram padrão de uso nocivo, e 9% são dependentes de bebidas alcoólicas, de acordo com a classificação diagnóstica do DSM-IV-TR.<sup>3</sup>

## TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO TRANSTORNO POR USO DE ÁLCOOL

A maior parte dos dados de pesquisa sobre essa condição médica foi baseada em estudos que utilizaram a classificação diagnóstica antiga, a do DSM-IV-TR.

A farmacoterapia pode ser usada para pacientes com transtorno por uso de álcool dos subtipos moderado a grave que apresentem uso atual pesado e risco permanente para as consequências do uso, que estejam motivados, que prefiram medicamento isoladamente ou em conjunto com intervenção psicossocial e que não tenham contraindicações para o uso de fármacos.

Existem três fármacos disponíveis para o tratamento da síndrome de dependência – **dissulfiram**, que provoca aversão ao álcool; e as chamadas substâncias antifissura (*anticraving*): **naltrexona** e **acamprosato**.

A duração ótima do tratamento farmacológico não é conhecida. A maioria dos ensaios estudou o efeito do tratamento durante 2 a 6 meses. Especialistas recomendam pelo menos 6 meses de medicação com um adicional de 6 meses de *follow-up*.<sup>4</sup>

► **DISSULFIRAM** É efetivo em promover importante redução da frequência de consumo alcoólico, diminuindo em cerca de 40% o número de dias com consumo de álcool.<sup>5</sup> Além disso, parece superior às demais substâncias utilizadas no tratamento, como naltrexona e acamprosato.<sup>6</sup>

Por **inibir a aldeído desidrogenase**, enzima que metaboliza o primeiro metabólito do

etanol, o **acetaldéido**, o indivíduo que ingere álcool sob o efeito do medicamento apresenta reações desagradáveis, como **palpitação**, **náusea** e **sensação de morte iminente**. Por isso, o paciente sempre deve ser informado sobre o uso e sobre os efeitos desse medicamento.

A dose inicial é de **250 mg/dia**, em uma única tomada por VO, **devendo ser aumentada** (500 mg/dia) **caso** o indivíduo refira ter **ingerido álcool sem ter apresentado as reações** esperadas. A administração por familiar, com a anuência do paciente, aumenta a efetividade do tratamento.<sup>4</sup>

► **NALTREXONA** A naltrexona, apesar de ser um medicamento seguro, apresenta **efeitos modestos** no tratamento da dependência. **Reduz em 17% o risco de beber** em excesso (NNT = 10) e em cerca de 4% o número de dias de consumo alcoólico.<sup>7</sup>

A dose habitual de naltrexona é de **50 mg/dia**, mas alguns estudos avaliaram até 100 mg/dia. Há evidências de que o uso crônico é seguro, devendo o tempo de utilização ser definido caso a caso. Elevação importante de **transaminases** (5 vezes acima do limite da normalidade) pode ocorrer em cerca de 2% dos pacientes; assim, sugere-se dosagem periódica de enzimas hepáticas durante o tratamento.<sup>8</sup>

► **ACAMPROSATO** O acamprosato, assim como a naltrexona, produz **efeito modesto**, reduzindo em **14%** (NNT = 9) o risco de qualquer consumo de álcool. As doses mais utilizadas são de 1.300 mg ou 2.000 mg por VO, divididas em 3 tomadas diárias, por um período de 3 a 12 meses seguindo a desintoxicação.

## ABSTINÊNCIA ALCOÓLICA

A abstinência de álcool pode ser conduzida em ambiente ambulatorial ou hospitalar. Os esquemas de administração de medicamentos são planejados de acordo com a intensidade dos sintomas, pois permitem uma utilização de doses menores de medicamento quando comparados aos esquemas posológicos fixos.<sup>9</sup> É importante lembrar das hipovitaminoses, especialmente a **tiamina (250 mg IM por 3-5 dias)**, que deve ser ministrada a **todos** os pacientes em abstinência de álcool para prevenção da encefalopatia de Wernicke. Quando internados, a gravidade do quadro de abstinência em pacientes com uso de **álcool recente (últimos 5 dias)** pode ser quantificada com a aplicação da **CIWA-Ar** (Fig. 1).<sup>10</sup>

### Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol, Revised (CIWA-Ar)

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Pulso ou FC: \_\_\_\_\_ PA: \_\_\_\_\_ Hora: \_\_\_\_\_

1. Você sente um mal estar no estômago (enjoo)? Você tem vomitado?

- |   |  |
|---|--|
| 0 | Não  |
| 1 | Náusea leve e sem vômito                   |
| 4 | Náusea recorrente com ânsia de vômito      |
| 7 | Náusea constante, ânsia de vômito e vômito |

2 Leve

3 Moderado

6 Extremamente graves

7 Continua

2. Tremor com os braços estendidos e os dedos separados:

- |   |  |
|---|--|
| 0 | Não                                    |
| 1 | Não visível, mas sente                 |
| 4 | Moderado, com os braços estendidos     |
| 7 | Severo, mesmo com os braços estendidos |

7. Você se sente nervoso (a)? (observação)

0 Não

1 Muito leve

4 Leve

7 Ansiedade grave, um estado de pânico, semelhante a um episódio psicótico agudo?

8. Você sente algo na cabeça? Tontura, dor, apagamento?

0 Não

1 Muito leve

2 Leve

3 Moderado

4 Moderado / grave

5 Grave

6 Muito grave

7 Extremamente grave

3. Sudorese:

- |   |         |
|---|---------|
| 0 | Não     |
| 4 | Facial  |
| 7 | Profusa |

9. Agitação: (observação)

0 Normal

1 Um pouco mais que a atividade normal

4 Moderadamente

7 Constante

4. Tem sentido coceiras, sensação de insetos andando no corpo, formigamentos, penicações?  Código da questão 8

5. Você tem ouvido sons a sua volta? Algo perturbador, sem detectar nada por perto?  Código da questão 8

6. As luzes têm parecido muito brilhantes? De cores diferentes? Incomodam os olhos? Você tem visto algo que tem lhe perturbado? Você tem visto coisas que não estão presentes?

- |   |            |   |                       |
|---|------------|---|-----------------------|
| 0 | Não        | 4 | Alucinações moderadas |
| 1 | Muito leve | 5 | Alucinações graves    |

10. Que dia é hoje? Onde você está? Quem sou eu? (observação)

0 Orientado

1 Incerto sobre a data, não responde seguramente

2 Desorientado com a data, mas não mais do que 2 dias

3 Desorientado com a data, com mais de 2 dias

4 Desorientado com o lugar e pessoa

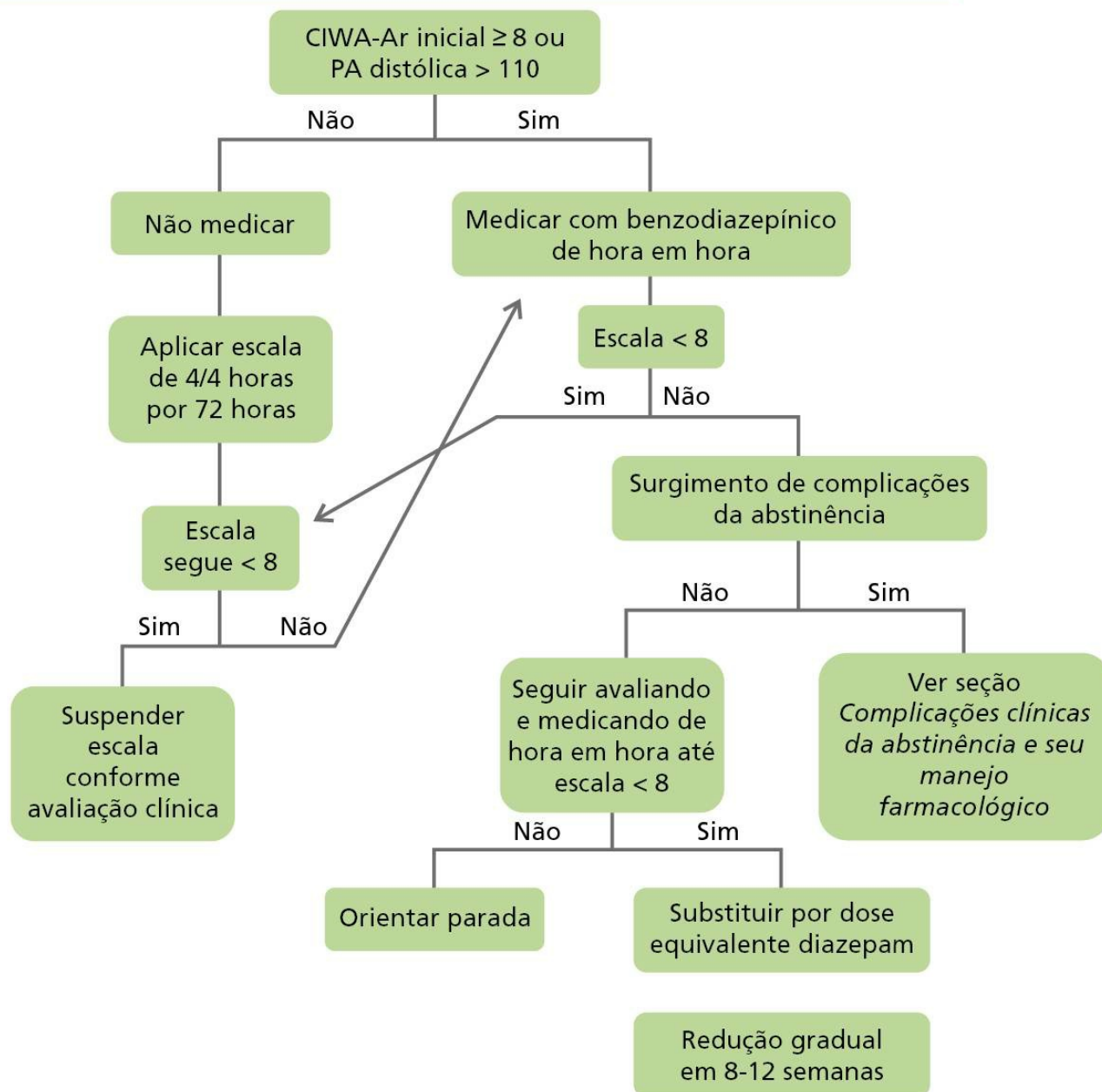
Escore \_\_\_\_\_

**FIGURA 1 ► CLINICAL INSTITUTE WITHDRAWAL ASSESSMENT FROM ALCOHOL-REVISED SCALE.<sup>10</sup>**

Pacientes que estiverem intoxicados no momento da avaliação devem ser reavaliados quando a concentração estiver abaixo de 0,02 g/dL, para determinar a gravidade do quadro clínico. Aqueles que demonstrarem sintomas de abstinência significativos, com a concentração de álcool no sangue positiva, estarão em alto risco de desenvolver abstinência grave nas horas seguintes.<sup>4</sup>

## MANEJO FARMACOLÓGICO DA ABSTINÊNCIA (FIG. 2)

## MANEJO FARMACOLÓGICO DE PACIENTE EM ABSTINÊNCIA DO ÁLCOOL



**FIGURA 2 ► MANEJO FARMACOLÓGICO DO PACIENTE EM ABSTINÊNCIA DO ÁLCOOL**

BZDs são efetivos para tratar a agitação psicomotora vivenciada pela maioria dos pacientes na retirada do álcool e para evitar a progressão dos sintomas menores de abstinência para os mais graves (RR = 84%; NNT = 15).<sup>11</sup>

**Diazepam, lorazepam e clordiazepóxido** são usados mais frequentemente para tratar a SAA, mas outros BZDs podem ser utilizados. Em geral, os BZDs de ação prolongada e com metabólitos ativos, como o diazepam, são preferíveis, porque parecem resultar em



um curso mais suave, com menor chance de sintomas de abstinência recorrentes ou convulsões, **exceto** nos casos de **hepatopatia grave**, quando o **lorazepam** é indicado.<sup>4,12</sup>

Doses elevadas de BZDs são geralmente necessárias, e sua prescrição deve ser baseada em sintomas avaliados de hora em hora por meio da CIWA-Ar.<sup>13</sup>

Quando a pontuação obtida na CIWA-Ar for **maior ou igual a 8**, administrar uma das seguintes opções, a cada hora:

1. diazepam: **10 a 20 mg VO**;
2. clordiazepóxido: **50 a 100 mg VO**;
3. lorazepam: **2 a 4 mg VO**, nos casos de hepatopatias graves.

Todos os pacientes com **convulsões ou DT** exigem **terapia IV com BZDs**. Terapia IV é apropriada para o tratamento inicial da maioria dos pacientes com tremores provocados pela abstinência do álcool, devido à **absorção garantida e à rapidez de início**. É importante ter acesso IV em todos os pacientes em risco de síndrome de abstinência grave.<sup>4</sup> No entanto, a administração de BZDs por via IV requer técnica específica e retaguarda para manejo de eventual parada respiratória.<sup>13</sup> Na prática, quando o paciente não estiver internado em UTI, é mais indicado iniciar com uso VO e considerar o uso IV se os sintomas não melhorarem. Nesses casos, considerar a transferência para UTI.

Outros fármacos, como **APs (p. ex., haloperidol)**, **anticonvulsivantes (p. ex., carbamazepina)**,  **$\alpha$ -2 agonistas (p. ex., clonidina)** e  **$\beta$ -bloqueadores (p. ex., propranolol)**, são utilizados em conjunto com os BZDs ou, raramente, de forma isolada para tratamento da abstinência do álcool. Esses agentes são menos estudados e podem  mascarar os sinais hemodinâmicos da abstinência que podem preceder as convulsões.<sup>4</sup> Tais fármacos podem ter a capacidade de reduzir a frequência e a intensidade dos sintomas menores de abstinência; no entanto, dados mais consistentes suportam a eficácia e a segurança dos BZDs em reduzir o risco de convulsões e DT.<sup>4</sup>

## COMPLICAÇÕES CLÍNICAS DA ABSTINÊNCIA E SEU MANEJO FARMACOLÓGICO

► **CONVULSÕES** Além dos demais cuidados, o fármaco indicado nas crises é **o diazepam**, administrado por **via IV na dose de 10 mg a cada 10 a 15 minutos**, enquanto persistirem as convulsões e desde que exista suporte de atendimento para eventual depressão respiratória.<sup>4</sup>

► **ALUCINOSE ALCOÓLICA** O fármaco indicado é o **diazepam**, administrado por

VO na dose de 5 a 10 mg, até o paciente permanecer tranquilo, mas alerta. Existe controvérsia na literatura em relação ao uso de APs nessa condição. Alguns autores sugerem o uso de haloperidol 5 mg VO,<sup>13</sup> enquanto outros consideram a prescrição desse fármaco apenas se o paciente apresentar transtorno psicótico prévio.<sup>4</sup>

► **DELIRIUM TREMENS** Exige o encaminhamento do paciente para ambiente hospitalar. Se o paciente apresentar condições, deve ser administrado imediatamente 10 a 20 mg de diazepam por VO e incentivada hidratação adequada. Caso contrário, deve ser garantido acesso venoso e administrado 10 a 20 mg de diazepam por via IV. Doses elevadas de BZDs são necessárias (diazepam, 10-20 mg até de hora em hora) para controlar as manifestações clínicas.<sup>13</sup>

Em casos graves de *delirium* por abstinência, após doses adequadas de BZDs serem administradas, os APs podem ser prescritos como adjuvantes a essas medicações.<sup>4</sup> No entanto, assim como na alucinação alcoólica, alguns autores orientam o uso de haloperidol 5 mg VO desde o início do manejo do DT.<sup>13</sup> Não existem, na literatura, estudos que mostrem a superioridade de uma dessas condutas.

## PROFILAXIA DA ENCEFALOPATIA DE WERNICKE

A encefalopatia de Wernicke é uma doença neuropsiquiátrica aguda causada pela deficiência de tiamina (vitamina B1), caracterizada por nistagmo e oftalmoplegia, alterações do estado mental e ataxia (triade clássica de sintomas).<sup>14</sup>

O padrão de profilaxia para todos os pacientes alcoolistas é a administração de tiamina 250 a 300 mg, por via IM ou IV (diluídos em 100 mL de SF 0,9%), 1 vez ao dia, por 3 dias. O início da medicação deve ser antes da administração de glicose e antes da alimentação, para evitar que os estoques dessa vitamina sejam rapidamente depletados. Após os 3 dias, a mesma dose deve ser administrada por VO durante algumas semanas.<sup>15</sup> De forma alternativa, podem ser administradas duas ampolas de vitaminas do complexo B que contenham 100 mg de tiamina em sua composição, por via IM.<sup>12</sup>

Pacientes com quadro sugestivo de encefalopatia de Wernicke devem receber doses mais altas dessa vitamina. Devem ser prescritos 500 mg de tiamina, por via IV (diluídos em 100 mL de SF 0,9%), 3 vezes ao dia, por 3 dias ou até remissão dos sintomas.<sup>14</sup>

## BENZODIAZEPÍNICOS

A prevalência de uso de BZDs é alta na população em geral, particularmente em mulheres. No Brasil, o uso na vida fica em torno de 7% para mulheres e de 3,5% para

homens.<sup>3</sup> Indivíduos que desenvolvem transtorno por uso de BZDs são geralmente aqueles que procuraram ajuda médica por **ansiedade ou insônia** e permaneceram usando-os além do período recomendado. Um segundo grupo busca essa classe de fármacos por suas **propriedades psicoativas**, como uma droga de abuso. Esse último grupo tem maior probabilidade de apresentar comorbidade com transtorno por uso de outras substâncias e de obter os medicamentos de forma ilegal.

**Tolerância** e sintomas de **retirada** e de **abstinência** de BZDs podem ocorrer em indivíduos que utilizaram doses terapêuticas por 2 ou mais semanas. A forma mais leve de sintomas de retirada é o **rebote**, que consiste nos sintomas originais que recorrem em intensidade maior por um período. É comum para **BZDs hipnóticos** de meia-vida curta, mesmo após poucos dias de uso. **Abstinência** refere-se à emergência de novos sintomas, não experimentados previamente pelo paciente.<sup>16</sup> Estima-se que sintomas de abstinência ocorram em cerca de 50% dos pacientes que utilizam BZDs por mais de 12 meses. Os sintomas iniciam-se progressivamente em 2 a 3 dias após a parada ou diminuição de BZDs de meia-vida curta e em 5 a 10 dias após a parada ou diminuição de BZDs de meia-vida longa. A duração dos sintomas é imprevisível, mas eles em geral esbatem em poucas semanas ou meses. **Sintomas de abstinência** podem surgir em indivíduos **utilizando uma dose fixa de medicação**, devido ao desenvolvimento de **tolerância**. Nesses casos, há o risco de aumento da dose, pela confusão com o aumento dos sintomas de ansiedade.<sup>16</sup>

Os sintomas mais característicos de abstinência de BZDs não associados a quadros de ansiedade são: **distorções da percepção**, **despersonalização**, **ansiedade**, **insônia**, **pesadelos**, **dores musculares** e **irritação**. Podem ocorrer alucinações, convulsões e *delirium*, mas não são frequentes.<sup>16</sup> De forma geral, a retirada dos BZDs pode ser realizada em regime ambulatorial, ao longo de várias semanas. A **internação** deve ser considerada em situações em que há risco elevado para sintomas de abstinência mais graves, presença de comorbidades clínicas ou psiquiátricas, dependência simultânea de álcool, falta de suporte social ou dificuldade de comparecer às consultas.

As estratégias de tratamento consistem em aconselhamento, técnicas de relaxamento, redução gradual da própria medicação ou troca por outro BZD de meia-vida mais longa e tratamentos psicológicos e/ou farmacológicos. A redução gradual ao longo de 10 semanas tem taxas menores de abandono do tratamento do que reduções mais abruptas.<sup>17</sup> A diminuição lenta, independentemente de ser com o próprio medicamento ou com a troca por outro de meia-vida longa, tem taxas de abstinência estimadas em 66%.<sup>18</sup> Intervenções mínimas (aconselhamento sobre parada, relaxamento) têm sucesso em torno de 20% dos casos. O tratamento adicional com TCC tem resultados conflitantes.

O tratamento mais amplamente utilizado é a substituição por dose equivalente de diazepam e é o que será descrito aqui (Tab. 1). O diazepam é útil tanto para a ansiedade diurna quanto para a insônia noturna, podendo-se dividir a dose durante o dia de acordo com os sintomas predominantes de ansiedade ou insônia. Não há evidência suficiente sobre o período em que o BZD deve ser reduzido até a suspensão, podendo variar de paciente para paciente. Em geral, é no período de 8 a 12 semanas e não mais do que 6 meses. Indivíduos com mais sintomas de abstinência podem necessitar de reduções mais graduais, mas sem aumentar a dose depois de já ter atingido uma dosagem menor.

**TABELA 1 ► EQUIVALÊNCIA DE DOSES ENTRE BENZODIAZEPÍNICOS MAIS COMUNS NO BRASIL**<sup>16,19</sup>

FÁRMACO	MEIA-VIDA (H)	DOSE-EQUIVALÊNCIA* (REFERENTE A 10 MG DE DIAZEPAM)
Midazolam	1,5-2,5	15 mg
Alprazolam	6-20	1 mg
Bromazepam	12	6 mg
Lorazepam	9-22	1 mg
Clordiazepóxido	10-29	25 mg
Clonazepam	19-42	0,5 mg
Diazepam	14-61	10 mg
Nitrazepam	16-48	10 mg
Flunitrazepam	18-26	1 mg

\* As equivalências variam entre diferentes referências.

## TRATAMENTO DO TRANSTORNO POR USO DE BENZODIAZEPÍNICOS

Se o paciente fizer uso por mais de 30 dias de algum BZD, sugere-se orientar a parada súbita da medicação. Caso não consiga, provavelmente apresente critérios para transtorno por uso de BZD. Assim, deve-se substituir a dose utilizada por diazepam, por apresentar meia-vida maior, fazendo ajuste de equivalência, conforme Tabela 1. Orienta-se diminuir gradualmente 50% da dose a cada semana (em média 8-12 semanas). Em situações em que os sintomas de abstinência tornam-se persistentes, é recomendado retirar o fármaco ainda mais lentamente (em torno de 6 meses).

## MACONHA

A maconha é a **droga ilegal mais utilizada no mundo**. Aproximadamente 4% da população mundial entre 15 e 64 anos já consumiu maconha pelo menos uma vez no último ano. No Brasil, a prevalência do consumo de maconha (ao menos uma vez na vida) é de aproximadamente 9%, sendo maior entre os homens do que entre as mulheres (14% x 5%). Quando consideramos a faixa de idade dos 25 aos 34 anos, esse número sobe para 22% entre os homens. O principal componente da maconha é o **THC**, também responsável pelo desencadeamento de transtornos psiquiátricos devido ao uso dessa substância.<sup>20</sup>

As principais consequências do uso crônico da maconha compreendem **déficit de aprendizagem, distúrbios da memória e da atenção e diminuição da capacidade motora e da motivação**. Em alguns casos, o uso da maconha pode desencadear transtornos psiquiátricos, como síndromes **psicóticas**, transtornos do **humor** e **ansiedade**. Além disso, pode provocar piora em casos de asma e bronquite, além de aumento **de infertilidade**, devido à interferência na **produção de hormônios sexuais**.

O tratamento para cessar o uso de maconha se dá principalmente via ambulatorial, mas casos mais graves de dependência podem necessitar de internação. Existe pouca evidência em relação à eficácia do tratamento farmacológico para auxiliar no tratamento da síndrome de abstinência relacionada ao uso de maconha. Entre os tratamentos utilizados, as **terapias psicossociais** e **cognitivo-comportamentais** têm sido as mais efetivas (grau de evidência A).<sup>20</sup> Técnicas de **entrevista motivacional** e **manejo de contingências** têm-se revelado efetivas.<sup>21,22</sup>

O tratamento farmacológico é dirigido principalmente para o tratamento das **comorbidades psiquiátricas** que deixam o indivíduo mais vulnerável ao uso da substância ou para os sintomas psiquiátricos desencadeados pela intoxicação pela droga.

## **MANEJO DA INTOXICAÇÃO**

A intoxicação por maconha pode desencadear sintomas de ansiedade, agitação, alterações de humor e delírios paranoides. Geralmente, os sintomas são passageiros e duram algumas horas. O tratamento é de **suporte**, sem necessidade de tratamento farmacológico. Casos mais graves de agitação ou ansiedade podem se beneficiar de baixas doses de BZDs, e delírios de cunho paranoide podem ser tratados com APs.<sup>20</sup> Se os sintomas persistirem por mais tempo, é importante investigar se algum transtorno **psiquiátrico comórbido** foi desencadeado pelo uso da maconha. Nesse caso, o tratamento é direcionado para o transtorno em si.

## **TRATAMENTO FARMACOLÓGICO PARA DEPENDÊNCIA DE MACONHA**

Não existem estudos consistentes que apontem algum fármaco como eficaz para tratar a dependência de maconha (grau de evidência A).<sup>20</sup> Foram realizados estudos com bupropiona, dronabinol, nefazodona, mirtazapina, AVP e gabapentina, porém nenhum demonstrou mais eficácia quando comparado com placebo.<sup>21-25</sup> Apenas um estudo com N-acetilcisteína mostrou que o medicamento pode aumentar em 2 vezes a chance de apresentar urinas negativas para *Cannabis* em relação ao placebo (41% x 27%) em 8 semanas de tratamento em adolescentes.<sup>26</sup>

## TABAGISMO

O tabagismo é considerado um dos maiores problemas de saúde pública, devido à alta prevalência de fumantes e da mortalidade decorrente das doenças relacionadas ao tabaco. Atualmente, a prevalência de fumantes no mundo todo é de cerca de 1,3 bilhão de pessoas, ou seja, um terço da população.<sup>27</sup> No Brasil, a prevalência de dependentes de tabaco é de 10,1%, chegando a um consumo de 150 bilhões de cigarros ao ano.<sup>3,28</sup> Felizmente, desde a década de 1990 houve queda de 50% no número de fumantes no Brasil.

Na queima de apenas um cigarro, ocorre a produção de 4.720 substâncias, sendo que 60 delas apresentam atividade cancerígena reconhecida.<sup>28</sup> Apesar de a maioria dos tabagistas referir vontade de parar de fumar, ao fim de 1 ano após cessar o uso, apenas 3 a 7% mantêm-se abstinente. Se essa tentativa é acompanhada do tratamento indicado, as taxas de abstinência podem subir para até 30%.<sup>2</sup>

Entre os transtornos aditivos, a dependência de nicotina é uma das poucas para as quais já foram desenvolvidos fármacos específicos visando à abstinência da substância. Dessa maneira, o tratamento para a dependência de nicotina compreende técnicas psicoterápicas cognitivo-comportamentais dirigidas para a mudança de hábitos do fumante e para o controle dos sintomas de abstinência, combinadas com psicofármacos (bupropiona, vareniclina e reposição de nicotina).

## AValiação para CESSAÇÃO DO TABAGISMO

Atualmente, existem psicofármacos direcionados especificamente para auxiliar no processo de cessação do tabagismo. Porém, fatores como a real motivação para parar o uso também devem ser levados em consideração para o sucesso do tratamento.

É fundamental para o sucesso do tratamento que o paciente esteja realmente decidido a parar de fumar e tenha claro seus motivos para ter tomado essa decisão. Se o paciente ainda se encontra ambivalente em relação à parada do consumo, técnicas de entrevista motivacional são indicadas para que mude para o estágio de ação.

O Teste de Fagerström é uma escala importante no momento de avaliar a gravidade da dependência de nicotina e é largamente utilizado.

TESTE DE FAGERSTRÖM		
PONTOS		
Quanto tempo depois de acordar você fuma o primeiro cigarro?		
Após 60 min		0
Entre 31 e 60 min		1
Entre 6 e 30 min		2
Nos primeiros 5 min		3
Você encontra dificuldades em evitar fumar em locais proibidos, como igrejas, local de trabalho, cinema, <i>shopping</i> , etc.?		
Não		0
Sim		1
Qual o cigarro mais difícil de largar de fumar?		
Qualquer outro		0
O primeiro da manhã		1
Quantos cigarros você fuma por dia?		
Menos de 10		0
Entre 11 e 20		1
Entre 21 e 30		2
Mais de 30		3
Você fuma mais frequentemente nas primeiras horas do dia do que durante o resto do dia?		
Não		0
Sim		1
Pontuação: 0 a 4 – dependência leve; 5 a 7 – dependência moderada; 8 a 10 – dependência grave <b>Fonte:</b> adaptada de Reichert e colaboradores. <sup>29</sup>		

## ACONSELHAMENTO

Segundo as diretrizes norte-americanas, todo profissional da saúde, a cada consulta, deve aconselhar o paciente tabagista a parar de fumar, e isso deve sempre ser anotado em prontuário, para que o próximo a atendê-lo possa fazer o mesmo.<sup>30</sup>

O aconselhamento pode se dar de várias maneiras: nas consultas clínicas, via telefone,



folhetos, mensagens de texto ou terapia de grupo. Todavia, o aconselhamento dado pelo médico nas consultas é o que apresenta melhor resultado. A técnica de aconselhamento deve abordar questionamentos sobre o tabagismo, conselhos sobre como parar de fumar e uma atitude ativa do profissional da saúde em encaminhar o paciente para tratamento especializado.

## TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DEPENDÊNCIA DE NICOTINA

O tratamento farmacológico para a dependência de nicotina tem por objetivo reduzir os sintomas da abstinência, facilitando, dessa maneira, a cessação do tabagismo. Os medicamentos que mostram mais eficácia para esse fim são a bupropiona, a vareniclina e a TRN, podendo reduzir em até 3 vezes a chance de recaídas.<sup>28</sup> A combinação de medicação com TRN é superior à monoterapia, com OR de 1,55.<sup>29</sup> Esses medicamentos devem ser oferecidos a todos os tabagistas que desejarem parar de fumar, exceto quando houver alguma contraindicação (grau de recomendação/nível de evidência A).<sup>31</sup> As taxas de abstinência com monoterapia de qualquer um desses medicamentos são semelhantes, variando aproximadamente entre 23 e 33%.

### BUPROPIONA

Vários estudos demonstraram maior eficácia do medicamento em relação ao placebo, podendo aumentar em até 2 vezes as chances de parar de fumar.<sup>32,33</sup> A dose recomendada da bupropiona é de 150 mg 1 vez ao dia por 3 dias + 150 mg 2 vezes ao dia por 12 semanas.

O paciente deve estabelecer a data para parar de fumar em 1 semana após o início do uso da bupropiona. A duração do tratamento é de 7 a 12 semanas, podendo ser mantido por 1 ano, quando indicado.

### VARENICLINA

É um agonista parcial dos receptores nACh, especialmente das subunidades  $\alpha 4\beta 2$ . Este é o receptor que parece estar relacionado aos efeitos de reforço da nicotina e que estimula sua dependência. Metanálises têm demonstrado que a vareniclina aumenta a chance de cessar o tabagismo em cerca de 3 vezes.<sup>34</sup> Além disso, 3 estudos demonstraram superioridade da vareniclina em relação à bupropiona.<sup>35</sup> A dose recomendada da vareniclina é de 0,5 mg 1 vez ao dia por 3 dias + 0,5 mg 2 vezes ao dia por 4 dias + 1 mg 2 vezes ao dia por 12 semanas.

O paciente deve estabelecer a data para parar de fumar em 1 semana após o início do uso da vareniclina, tempo necessário para se obter doses sanguíneas estáveis do medicamento. A duração do tratamento é de 12 semanas (grau de recomendação/nível



de evidência A).<sup>36</sup> A vareniclina tem excreção inteiramente renal, assim, interage pouco com outros medicamentos e necessita de ajuste de dose em pacientes com IR.

As maiores preocupações relacionadas ao uso da vareniclina estão vinculadas aos seus possíveis efeitos adversos neuropsiquiátricos e cardiovasculares. Dessa forma, a recomendação é que se faça uma avaliação cuidadosa da história psiquiátrica do paciente, evitando prescrevê-la àqueles com história de RS ou sintomatologia psiquiátrica atual instável.<sup>37</sup>

## TERAPIA DE REPOSIÇÃO DE NICOTINA

As TRNs são eficazes na cessação do tabagismo, podendo aumentar as chances de abstinência a longo prazo em até 2 vezes em relação ao placebo (grau de recomendação/nível de evidência A).<sup>38</sup> Elas podem se apresentar na forma de liberação lenta (adesivos) ou de liberação rápida (goma de mascar, pastilhas, spray), devem ser iniciadas no dia em que o paciente decidir parar de fumar, pois o uso concomitante do cigarro com a TRN pode causar intoxicação por nicotina, e ser realizadas com cautela em pacientes com coronariopatias ou arritmias graves.<sup>29</sup>

Apesar de a eficácia dos tratamentos ser semelhante, a adesão ao tratamento com o adesivo de nicotina se mostrou maior.<sup>39</sup> As apresentações de liberação rápida são mais efetivas no controle da fissura, mas apresentam menor tempo de duração de efeito e maior chance de provocar dependência. As recomendações atuais em relação à TRN são: adesivos, gomas, inaladores e spray nasal de nicotina, efetivos na cessação do tabagismo e com um grau de recomendação/nível de evidência A. Pastilhas de nicotina apresentam grau de recomendação/nível de evidência B.<sup>29</sup>

Os adesivos de nicotina possibilitam a reposição da substância na forma transdérmica. Vêm na forma de 21, 14 ou 7 mg, e essa dose deve ser correspondente ao número de cigarros fumados por dia. O adesivo é colocado pela manhã, em pele limpa e com poucos pelos, para melhor absorção, e pode ser mantido por 24 horas ou retirado à noite, se provocar insônia. A redução da dose deve ser gradual, e o tempo de tratamento varia de 6 a 14 semanas. Pacientes que fumam 40 cigarros por dia ou mais podem iniciar o tratamento com até 2 adesivos de 21 mg.

1. 20 cigarros ao dia ou mais: adesivo de nicotina de 21 mg por 4 semanas + adesivo de nicotina de 14 mg por mais 4 semanas + adesivo de nicotina de 7 mg por 2 semanas
2. 10 a 19 cigarros ao dia: adesivo de nicotina de 14 mg por 4 semanas + adesivo de nicotina de 7 mg por mais 2 semanas
3. menos de 10 cigarros ao dia: adesivo de 7 mg por 8 semanas

Os principais efeitos adversos relacionados à utilização do adesivo de nicotina são reações cutâneas locais, bolhas, insônia, náuseas ou vômitos.

As gomas ou pastilhas de nicotina possibilitam a absorção de nicotina por meio da mucosa. Existem apresentações de 4 ou 2 mg. A dosagem mais alta está indicada para aqueles que fumam 25 cigarros por dia ou mais, que devem ser utilizadas a cada 1 ou 2 horas ao longo de 6 semanas. Depois, deve-se aumentar gradualmente os intervalos, com diminuição do consumo até a 14ª semana.

## OUTRAS MEDICAÇÕES

As medicações de segunda linha para o tratamento do tabagismo são a nortriptilina e a clonidina. A nortriptilina pode aumentar em até 2 vezes a chance de cessar o tabagismo quando comparada ao placebo (OR = 2,34, IC 95% = 1,61-3,41).<sup>32</sup> A dose recomendada é de 25 mg/dia, com aumento gradual até atingir entre 75 e 100 mg/dia em 3 semanas. Deve-se esperar cerca de 28 dias para cessar o uso do tabaco, e o período do tratamento deve ser de 3 meses.<sup>29,37</sup>

Já a clonidina, apesar de ter eficácia semelhante à da bupropiona e da TRN, apresenta uma série de efeitos adversos que limitam seu uso (boca seca, sonolência, hipotensão, sintomas depressivos, constipação e distúrbios do sono). A dose recomendada é de 0,1 mg/dia, com aumento gradual de até 0,4 mg/dia, e o paciente deve ser orientado a parar de fumar de 2 a 3 dias após o início do medicamento. O tratamento deve ser mantido por 3 a 4 semanas, e a retirada do medicamento deve ser gradual, para evitar hipertensão de rebote e hipoglicemia.<sup>29,37</sup>

## COCAÍNA E CRACK

Quase 6 milhões de brasileiros (4% da população adulta) já experimentaram alguma apresentação de cocaína. Em 2005, a prevalência de uso foi de 2,6 milhões de adultos (2%) e de 244 mil adolescentes (2%). De cada 100 adultos, 1 usou crack no último ano, o que representa 1 milhão de pessoas.<sup>3</sup>

A cocaína é uma droga estimulante que pode ser usada por qualquer via de administração. O crack, a merla e o oxi (ou pasta-base) são apresentações da cocaína para serem fumadas, enquanto a cocaína em pó é utilizada pela via intranasal, podendo também ser injetada na corrente sanguínea.

Indivíduos que desenvolvem transtorno por uso de cocaína têm importante redução na expectativa de vida, frequentemente por envolvimento com violência, desemprego e alto risco de aquisição de doenças infectocontagiosas. É uma substância com alto

potencial de dependência e que desenvolve tolerância rapidamente, e seu uso é marcado por intensa euforia (de curta duração), logo surgindo a fissura. O mecanismo se deve ao bloqueio da recaptação de dopamina no sistema mesolímbico-cortical (sistema de recompensa). A via fumada (*crack*) é a que causa tais repercussões com maior intensidade.<sup>40</sup>

Sabe-se que o quadro clínico do uso de cocaína sofre influência do frequente consumo concomitante de outras substâncias. O mais comum é o uso do álcool, principalmente com a intenção de atenuar os efeitos euforizantes da cocaína. No entanto, o uso comórbido de maconha e tabaco também é elevado.

Os efeitos mais comuns do uso agudo são aumento da energia e do estado de alerta, redução do apetite, ansiedade e ideias paranoides, além de ativação adrenérgica (taquicardia, hipertermia, tremores, sudorese, taquipneia e espasmos musculares). Com o uso crônico, desenvolve-se tolerância por hipersensibilização dos neurônios dopaminérgicos (kindling), o que pode reduzir o limiar convulsivo e causar depressão de rebote.

Durante a abstinência, que ocorre já nas primeiras horas após a parada do uso, surgem disforia importante, cansaço, aumento da necessidade de sono e culpa pelo uso. A fissura já acontece nessa fase e é acompanhada de irritabilidade, anedonia e humor deprimido.<sup>41</sup> A longo prazo, pode haver dificuldades de planejamento e execução de tarefas.

A estratégia de tratamento do transtorno por uso de cocaína deve abranger uma abordagem multidisciplinar que contemple terapias psicossociais (terapias cognitivo-comportamental, familiar, ocupacional) e farmacoterapia, sempre procurando atingir a abstinência e minimizar o risco de recaída. Um dos desafios é motivar os pacientes a procurar tratamento, além de minimizar as elevadas taxas de abandono precoce. Inicialmente, realiza-se avaliação clínica geral, do estágio motivacional, social (vínculos, suporte disponível), psiquiátrica (incluindo comorbidades) e neuropsicológica.

Os testes confirmatórios (amostras de urina são os mais utilizados) podem auxiliar na manutenção do tratamento, uma vez que o monitoramento é uma etapa importante, além de ser um agente reforçador da motivação do paciente.

Vários estudos foram conduzidos para avaliar a eficácia de diversos fármacos no tratamento do transtorno por uso de cocaína, muitos deles inconclusivos. Alguns medicamentos, como topiramato, dissulfiram e, mais recentemente, a vacina de cocaína, em ensaios clínicos com amostras pequenas, têm demonstrado efeito em casos

selecionados. Não há evidência do uso de anticonvulsivantes (carbamazepina, AVP, lamotrigina, fenitoína, gabapentina),<sup>42</sup> antidepressivos<sup>43</sup> ou APs<sup>44</sup> (risperidona, olanzapina e haloperidol).

► **TOPIRAMATO** Por aumento do sistema inibitório GABA e inibição do sistema excitatório glutamatérgico no *nucleus accumbens*, em teoria, o topiramato pode reduzir a fissura pela cocaína. Em um recente ECR, o topiramato mostrou-se superior ao placebo: os desfechos avaliados foram tempo de abstinência, testes de urina negativos e diminuição do *craving*.<sup>45</sup> A dose recomendada é de 300 mg/dia.

► **DISSULFIRAM** Medicamento de amplo uso no tratamento do transtorno relacionado ao uso de álcool, o dissulfiram foi avaliado como discretamente superior ao placebo e à não intervenção no tratamento da cocaína.<sup>46</sup> O mecanismo básico é a inibição da conversão de dopamina em noradrenalina. Tem a vantagem de contribuir como alternativa dupla de terapia farmacológica, uma vez que o álcool frequentemente é substância comórbida nos pacientes que fazem uso de cocaína.<sup>47</sup>

► **VACINA ANTICOCAÍNA** O desafio para o desenvolvimento de uma vacina anticocaína é que a cocaína é uma molécula pequena, invisível para o sistema imune. A proposta é que a vacina crie anticorpos de alta titulação contra a cocaína, o suficiente para sequestrar a cocaína administrada sistemicamente e impedir o acesso ao cérebro, suprimindo, assim, os comportamentos induzidos pela substância. São necessárias 5 doses, e os anticorpos formam-se a partir de 2 meses da última administração. Mais estudos ainda são necessários para o aprimoramento do vetor da vacina, uma vez que seu efeito tem-se mostrado fugaz, sendo necessárias repetidas imunizações.<sup>48</sup>

## TRATAMENTO DA ABSTINÊNCIA DE COCAÍNA E *CRACK*

Há poucos estudos que investigaram o tratamento farmacológico da abstinência de cocaína. No entanto, pesquisas estão em andamento com a proposta de avaliar novas medicações que atuem em receptores específicos (p. ex., 5-HT<sub>1B</sub>).<sup>49</sup> Na prática, o manejo consiste em utilizar fármacos para aliviar quadros de agitação psicomotora, sintomas paranoides e agressividade. Os mais utilizados são os BZDs e os APs de baixa potência, devido a sua ação sedativa. Deve-se lembrar que é muito comum a comorbidade do transtorno por uso de cocaína com outras drogas, como o álcool. Por isso, é importante avaliar a necessidade de tratamento para abstinência alcoólica e prevenção da encefalopatia de Wernicke.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento dos transtornos relacionados ao uso de substâncias permanece um desafio.

As taxas de recuperação ficam em torno de 30% em 1 ano nos tratamentos mais efetivos. O papel do tratamento farmacológico varia bastante de uma droga de abuso para outra. Mesmo para a nicotina, que apresenta tratamentos farmacológicos bem estabelecidos, o papel das psicoterapias é fundamental. Todos os ensaios clínicos com fármacos para essa população incluem uma abordagem psicossocial, não estando indicado o tratamento apenas farmacológico.

## REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
2. World Health Organization. Policy recommendations for smoking cessation and treatment of tobacco dependence. Geneva: World Health Organization; 2003.
3. Carlini EA, Galduróz JC, Noto AR, Carlini CM, Oliveira LG, Nappo SA, et al. II levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país, 2005. São Paulo: Páginas & Letras; 2007.
4. Bankole AJ. Pharmacotherapy for alcohol use disorder [Internet]. Philadelphia (PA): UpToDate; 2014 [capturado em 7 fev 2015]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
5. Garbutt JC, West SL, Carey TS, Lohr KN, Crews FT. Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence. JAMA. 1999;281(14):1318-25. PMID [10208148]
6. Laaksonen E, Koski-Jannes A, Salaspuro M, Ahtinen H, Alho H. A randomized, multicentre, open-label, comparative trial of disulfiram, naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence. Alcohol and alcoholism. 2008;43(1):53-61. PMID [17965444]
7. Rosner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (12):CD001867. PMID [21154349]
8. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. JAMA. 2006;295(17):2003-17. PMID [16670409]
9. Reoux JP, Miller K. Routine hospital alcohol detoxification practice compared to symptom triggered management with an Objective Withdrawal Scale (CIWA-Ar). Am J Addict. 2000;9(2):135-44. PMID [10934575]
10. Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM. Assessment of

alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). Br J Addict. 1989;84(11):1353-7. PMID [2597811]

11. Amato L, Minozzi S, Davoli M. Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(6):CD008537. PMID [21678378]

12. Yuen TS. Wernicke's encephalopathy [Internet]. Philadelphia: UpToDate; 2014 [capturado em 7 fev 2015]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>

13. Laranjeira R, Nicastrì S, Jerônimo C, Marques AC. Consenso sobre a Síndrome de Abstinência do Álcool (SAA) e seu tratamento. Rev Bras Psiquiatr. 2000;22(2):62-7.

14. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. Lancet Neurol. 2007;6(5):442-55. PMID [17434099]

15. Schabelman E, Kuo D. Glucose before thiamine for Wernicke encephalopathy: a literature review. J Emerg Med. 2012;42(4):488-94. PMID [22104258]

16. Lader M. Benzodiazepines revisited: will we ever learn? Addiction. 2011;106(12):2086-109. PMID [21714826]

17. Denis C, Fatseas M, Lavie E, Auriacombe M. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(3):CD005194. PMID [16856084]

18. Lingford-Hughes AR, Welch S, Nutt DJ. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance misuse, addiction and comorbidity: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2004;18(3):293-335. PMID: [15358975]

19. Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. Curr Opin Psychiatry. 2005;18(3):249-55. PMID [16639148]

20. Associação Brasileira de Psiquiatria, Sociedade Brasileira de Cardiologia. Abuso e dependência de maconha. In: Associação Médica Brasileira. Projeto Diretrizes. São Paulo: AMB; 2012.

21. Carpenter KM, McDowell D, Brooks DJ, Cheng WY, Levin FR. A preliminary trial: double-blind comparison of nefazodone, bupropion-SR, and placebo in the treatment of cannabis dependence. Am J Addict. 2009;18(1):53-64. PMID [19219666]

22. Pearson FS, Prendergast ML, Podus D, Vazan P, Greenwell L, Hamilton Z. Meta-analyses of seven of the National Institute on Drug Abuse's principles of drug addiction treatment. J Subst Abuse Treat. 2012;43(1):1-11. PMID [22119178]

23. Levin FR, McDowell D, Evans SM, Nunes E, Akerele E, Donovan S, et al.



Pharmacotherapy for marijuana dependence: a double-blind, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium. *Am J Addict*. 2004;13(1):21-32. PMID [14766435]

24. Lichtman AH, Martin BR. Cannabinoid tolerance and dependence. *Handb Exp Pharmacol*. 2005;(168):691-717. PMID [16596793]

25. Haney M, Hart CL, Vosburg SK, Nasser J, Bennett A, Zubarán C, et al. Marijuana withdrawal in humans: effects of oral THC or divalproex. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(1):158-70. PMID [14560320]

26. Gray KM, Carpenter MJ, Baker NL, DeSantis SM, Kryway E, Hartwell KJ, et al. A double-blind randomized controlled trial of N-acetylcysteine in cannabis-dependent adolescents. *Am J Psychiatry*. 2012;169(8):805-12. PMID [22706327]

27. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2008: the MPOWER Package. Geneva: World Health Organization; 2008.

28. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Associação Brasileira de Psiquiatria, Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia, Sociedade Brasileira de Anestesiologia, Associação Brasileira de Medicina Intensiva Tabagismo, et al. Tabagismo. In: Associação Médica Brasileira, Agência Nacional de Saúde Suplementar. Diretrizes clínicas na saúde complementar. São Paulo: ANS, AMB; 2011.

29. Reichert J, Araújo AJ, Gonçalves CMC, Godoy I, Chatkin J, Sales MPU, et al. Diretrizes para cessação do tabagismo: 2008. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2008 [capturado em 20 maio 2015];34(10):845-80. Disponível em: <http://www.jornaldepneumologia.com.br>

30. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: a US Public Health Service report. *JAMA*. 2000;283(24):3244-54. PMID [10866874]

31. 2008 PHS Guideline Update Panel, Liaisons, and Staff. Treating tobacco use and dependence: 2008 update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. *Respir Care*. 2008;53(9):1217-22. PMID [18807274]

32. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD000031. PMID [17253443]

33. Fossati R, Apolone G, Negri E, Compagnoni A, La Vecchia C, Mangano S, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of bupropion for smoking cessation in primary care. *Arch Intern Med*. 2007;167(16):1791-7. PMID [17846399]

34. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst*

Rev. 2013;5:CD009329. PMID [23728690]

35. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al. Efficacy of varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296(1):56-63. PMID [16820547]

36. Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296(1):64-71. PMID [16820548]

37. Rennard SI, Rigotti NA, Daughton DM. Pharmacotherapy for smoking cessation in adults [Internet]. Philadelphia: UpToDate; 2015 [capturado em 8 fev 2015]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>

38. Henningfield JE, Fant RV, Buchhalter AR, Stitzer ML. Pharmacotherapy for nicotine dependence. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(5):281-99; quiz 322-3, 5. PMID [16166074]

39. Hajek P, West R, Foulds J, Nilsson F, Burrows S, Meadow A. Randomized comparative trial of nicotine polacrilex, a transdermal patch, nasal spray, and an inhaler. *Arch Intern Med*. 1999;159(17):2033-8. PMID [10510989]

40. Kessler F, Woody G, De Boni R, Von Diemen L, Benzano D, Faller S, et al. Evaluation of psychiatric symptoms in cocaine users in the Brazilian public health system: need for data and structure. *Public Health*. 2008;122(12):1349-55. PMID [19014831]

41. O'Malley SS, Gawin FH. Abstinence symptomatology and neuropsychological impairment in chronic cocaine abusers. *NIDA Res Monogr*. 1990;101:179-90. PMID [2092215]

42. Minozzi S, Amato L, Davoli M, Farrell M, Lima Reisser AA, Pani PP, et al. Anticonvulsants for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD006754. PMID [18425968]

43. Pani PP, Trogu E, Vecchi S, Amato L. Antidepressants for cocaine dependence and problematic cocaine use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD002950. PMID [22161371]

44. Amato L, Minozzi S, Pani PP, Davoli M. Antipsychotic medications for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD006306. PMID [17636840]

45. Johnson BA, Ait-Daoud N, Wang XQ, Penberthy JK, Javors MA, Seneviratne C, et al. Topiramate for the treatment of cocaine addiction: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*. 2013;70(12):1338-46. PMID [24132249]

46. Pani PP, Trogu E, Vacca R, Amato L, Vecchi S, Davoli M. Disulfiram for the



treatment of cocaine dependence. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD007024. PMID [20091613]

47. Oliveto A, Poling J, Mancino MJ, Feldman Z, Cubells JF, Pruzinsky R, et al. Randomized, double blind, placebo-controlled trial of disulfiram for the treatment of cocaine dependence in methadone-stabilized patients. *Drug Alcohol Depend.* 2011;113(2-3):184-91. PMID [20828943]

48. Wee S, Hicks MJ, De BP, Rosenberg JB, Moreno AY, Kaminsky SM, et al. Novel cocaine vaccine linked to a disrupted adenovirus gene transfer vector blocks cocaine psychostimulant and reinforcing effects. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37(5):1083-91. PMID [21918504]

49. Pentkowski NS, Harder BG, Brunwasser SJ, Bastle RM, Peartree NA, Yanamandra K, et al. Pharmacological evidence for an abstinence-induced switch in 5-HT receptor modulation of cocaine self-administration and cocaine-seeking behavior. *ACS Chem Neurosci.* 2013. PMID [24369697]



# INSÔNIA

- ▶ **REGINA MARGIS**
- ▶ **SUZANA VEIGA SCHÖNWALD**
- ▶ **LARRIANY GIGLIO**
- ▶ **PAULO ROGÉRIO DALLA COLLETTA DE AGUIAR**
- ▶ **ROSA LEVANDOVSKI**

O transtorno de insônia, de acordo com o DSM-5,<sup>1</sup> caracteriza-se por uma queixa de insatisfação com a quantidade e/ou a qualidade do sono associada à dificuldade de conciliá-lo e/ou mantê-lo (diversos despertares ou problemas para voltar a dormir após esses despertares) e/ou o despertar precoce pela manhã, sem que a pessoa consiga retomar o sono apesar de adequada oportunidade para dormir. Tais alterações do sono causam sofrimento clinicamente significativo ou comprometimento em áreas importantes do funcionamento do indivíduo. No DSM-5, define-se o diagnóstico caso essa dificuldade ocorra ao menos 3 noites por semana e esteja presente, no mínimo, durante 3 meses.

Os dados de prevalência da insônia variam entre os estudos, dependendo do delineamento da pesquisa, do tipo de avaliação e dos critérios utilizados para o diagnóstico. Segundo os critérios diagnósticos do DSM-IV-TR, a prevalência estimada é de 22%, e, de acordo com a segunda edição da *Classificação Internacional de Transtornos do Sono*, é de aproximadamente 15% da população.<sup>2</sup> De acordo com um estudo realizado na cidade de São Paulo, a prevalência de insônia avaliada por polissonografia foi de 32%; se baseada em sintomas/queixas de insônia, foi de 45%; e, ao serem utilizados os critérios diagnósticos do DSM-IV, foi observada uma taxa de 15%.<sup>3</sup>

É importante ressaltar que diferentes fatores e situações podem atuar como fatores precipitantes, desencadeantes e perpetuadores de insônia. A manifestação de insônia pode ser desencadeada por estressores sociais e familiares, como problemas profissionais ou financeiros e conflitos nas relações interpessoais, além de poder se

apresentar associada a doença clínica ou transtorno psiquiátrico. Pode haver também predisposição genética na insônia.

É frequente a ocorrência de insônia associada a diferentes transtornos psiquiátricos, como depressão, quadros de ansiedade, TEPT, transtornos de adaptação e psicoses.<sup>4</sup> Logo, cabe ao profissional sempre investigar adequadamente a ocorrência de insônia nos transtornos psiquiátricos e a presença destes diante de uma manifestação de insônia, assim como identificar os fatores ambientais que precipitam ou agravam tais manifestações e suas consequências. Ressalta-se, ainda, atenção a ser destinada a condições médicas que com frequência coocorrem com insônia, como artrite, câncer, hipertensão, dor crônica, coronariopatias e DM.

A perda crônica de sono, como a observada na insônia não tratada, é fator de risco para a ocorrência de acidentes (domésticos/trabalho ou automobilísticos, seja por desatenção, seja por sonolência), para o surgimento de problemas sociais e para a redução da saúde global e da qualidade de vida, havendo, assim, elevado custo direto e indireto associado à insônia.<sup>5</sup>

## **AValiação do Insone**

A abordagem da insônia requer avaliação adequada das queixas e da história do indivíduo e, se possível, de alguém próximo que possa informar sobre o sono do paciente.

A avaliação deve iniciar com uma anamnese detalhada, investigando os hábitos de sono tanto à noite como durante o dia, pesquisando informações relacionadas ao início dos sintomas; ao tempo de duração da queixa; aos tratamentos prévios; aos hábitos diurnos e noturnos; aos horários de deitar e levantar – se regulares ou não –; às condições do ambiente e do quarto (temperatura, silêncio, conforto); ao uso de cigarro, álcool, achocolatados, chás, refrigerantes, energéticos e drogas; a hábitos no quarto que interfiram no sono (assistir à televisão, fazer refeições na cama, usar computador na cama, etc.); à prática de atividades físicas e seus horários; às atividades de lazer, assim como informações sobre a estrutura social do paciente. Podem ser utilizados diferentes questionários e escalas para auxiliar na avaliação. Deve-se indagar também quanto às repercussões durante o dia, como cansaço, fadiga e redução da atenção, da concentração e da memória.

Também deve ser investigada a ocorrência de transtornos associados com papel predisponente ou perpetuador da insônia. Exames complementares podem ser necessários, sobretudo ante a suspeita de doença sistêmica, e o exame de

polissonografia, em específico, pode ser considerado quando houver dúvida diagnóstica, refratariedade ao tratamento ou suspeita de outros transtornos do sono.<sup>6</sup>

Sintomas sugestivos de outros transtornos do sono devem ser ativamente questionados, pois muitas vezes não são relatados espontaneamente. Alguns exemplos de alterações do sono<sup>7,8</sup> que devem ser investigadas:

- **SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS** É uma condição comum relacionada com anormalidades na distribuição e no metabolismo do ferro no SNC. Causa uma sensação incômoda nas pernas (às vezes, nos braços), como prurido, parestesias e inquietude motora, que piora à noite e com o repouso, melhorando com o movimento. Nessa síndrome, pode haver dificuldade para iniciar ou manter o sono e/ou SDE, mas ela tem tratamento específico.

- **SÍNDROME DAS APNEIAS OBSTRUTIVAS DO SONO** É uma condição comum, caracterizada por episódios repetidos de obstrução completa ou parcial da via aérea durante o sono, causando hipoxemia intermitente e microdespertares. Associa-se a uma ampla gama de sintomas diurnos e noturnos, em especial ronco e apneias testemunhadas pelo(a) companheiro(a); SDE; sensação de sono superficial, fragmentado e não reparador; despertares com sensação de sufocação; DE; e prejuízo da memória e concentração. O quadro pode complicar, ou ser complicado, pela insônia. Tem tratamento não farmacológico específico.

- **NARCOLEPSIA** É uma condição rara, associada à deficiência do neuropeptídeo orexina/hipocretina. Caracteriza-se pela tétrade sintomática de 1) SDE, incluindo ataques de sono irresistível; 2) insônia de continuidade com fragmentação importante do sono noturno; 3) alucinações hipnagógicas relacionadas à entrada precoce em sono REM; e 4) cataplexia, que consiste em perda súbita e de curta duração do tônus muscular a partir da vigília, sem perda de consciência, desencadeada por emoções, geralmente positivas. O tratamento é multidimensional, incluindo manejo específico da insônia.

- **TRANSTORNOS DO RITMO CIRCADIANO** São caracterizados como uma condição crônica na qual ocorre avanço ou atraso na fase do sono ou, ainda, dificuldade em manter as obrigações sociais em razão de um padrão irregular no ritmo de sono/vigília. Manifestam-se por desalinhamento entre o período do sono e o ritmo claro/escuro de 24 horas, relacionado a alterações do sistema de temporização interno, regulados pelo relógio biológico.<sup>9</sup>

A *insônia do viajante*, conhecida como *jet lag*, é caracterizada por uma alteração temporária entre o ritmo gerado pelo relógio endógeno e o ritmo de sono/vigília gerado por mudanças de fuso horário após viagens de longa distância, com ocorrência de distúrbios do sono, redução no estado de alerta e sintomas gastrintestinais.<sup>10</sup> A gravidade dos sintomas está relacionada ao número de zonas cruzadas, à direção da viagem e à idade do viajante. Entre as recomendações para seu manejo, está o uso de hipnóticos de curta ação ou de agonistas de melatonina antes da viagem, para ajustar o relógio ao novo fuso horário do destino poucos dias antes de viajar.

O *transtorno do sono relacionado ao trabalho em turnos* é caracterizado por perturbações no padrão de sono relacionadas às inversões dos períodos de atividade e repouso (associadas ao trabalho noturno ou a rotação de turnos), e pode resultar em insônia secundária.<sup>10</sup>

Esses transtornos do sono ocorrem com diferentes graus de gravidade, provocando sintomas como insônia, fadiga, cansaço e irritabilidade, reduzindo a qualidade de vida e podendo levar a alterações clínicas e psiquiátricas quando negligenciados. Por isso, devem estar sempre em mente no diagnóstico diferencial da insônia.<sup>7,8,10</sup>

## TRATAMENTO

Realizados o diagnóstico e a avaliação da presença de problemas clínicos e/ ou psiquiátricos que possam estar associados à insônia, o médico deve ter como objetivo do tratamento a eliminação dos fatores que causam ou mantêm a insônia. É necessário considerar o tratamento de transtornos psiquiátricos (p. ex., depressão, transtornos de ansiedade e de estresse agudo, psicoses, etc.) e neurológicos ou de doenças médicas subjacentes. Deve-se, ainda, buscar a redução da ansiedade em situações de estresse e a resolução adequada dos problemas de vida que possam estar provocando o sintoma (conflitos conjugais, problemas financeiros, desemprego, doença e conflitos familiares, no ambiente de trabalho ou nas relações interpessoais, para os quais muitas vezes é necessária a realização de psicoterapia). Deve-se buscar prevenir a progressão da insônia transitória para a insônia crônica e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Tanto os sintomas subjetivos como os sinais objetivos da insônia crônica respondem às intervenções farmacológica e psicoterápica (abordagens comportamental e cognitiva).<sup>11,12</sup> Ambas reduzem o tempo até o início do sono e o número de despertares durante a noite.

As recomendações para o manejo da insônia apresentadas a seguir estão baseadas nas informações contidas no III Consenso Brasileiro de Insônia,<sup>11</sup> nas diretrizes propostas

pela Academia Americana de Medicina do Sono<sup>13</sup> e nas considerações disponibilizadas pela FDA.<sup>14</sup>

## **INTERVENÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS**

As intervenções não farmacológicas, tanto abordagens cognitivas como comportamentais, que têm como objetivo reduzir e/ou modificar fatores que interfiram negativamente no sono, incluindo hábitos mal-adaptativos, hiperestimulação cognitiva ou fisiológica e crenças disfuncionais,<sup>12,15</sup> são utilizadas no manejo do transtorno de insônia.

A seguir, serão apresentadas, brevemente, abordagens não farmacológicas para o tratamento da insônia.

### **HIGIENE DO SONO**

Informações sobre higiene do sono, que consistem em orientações sobre hábitos que favorecem uma boa qualidade de sono, devem ser disponibilizadas a todos os pacientes. Elas têm como objetivo evitar comportamentos ou atividades que interfiram no sono e/ou remover condições incompatíveis com o sono e estabelecer um hábito regular:

1. O quarto de dormir deve ser silencioso e escuro.
2. Ter horário regular para deitar e levantar.
3. Não permanecer na cama durante o dia.
4. Realizar exercícios físicos regularmente, mas evitar realizá-los nas últimas horas antes de deitar para dormir.
5. Não ingerir bebidas alcoólicas antes de deitar.
6. Não ingerir estimulantes até 4 horas antes de deitar (chá preto, café, bebidas à base de cola, chocolate, cigarro, drogas).
7. Evitar excesso de líquidos antes de dormir.
8. Utilizar a cama apenas para dormir e para relações sexuais, e não para fazer refeições, conversar ao telefone, assistir à televisão ou a filmes, ouvir música ou para fazer leituras prolongadas.
9. Retirar a televisão, o aparelho de som e o computador do quarto.
10. Não usar medicamentos para insônia sem orientação médica.

### **INTERVENÇÕES PSICOTERÁPICAS**

O tratamento psicoterápico de escolha para o transtorno da insônia é a TCC, possível tanto em abordagem individual como em grupo.<sup>11</sup> A efetividade dessa abordagem tem

sido demonstrada em diversos estudos clínicos, e é considerada o tratamento de escolha para os pacientes com transtorno de insônia,<sup>11-13,15-19</sup> tanto isoladamente quanto associada a terapia farmacológica.<sup>12,15-17</sup>

As intervenções propostas, e que têm sido estudadas, consideram aspectos relacionados aos fatores predisponentes, precipitantes e perpetuadores da insônia. Entre as abordagens amplamente recomendadas no manejo da insônia,<sup>15-17</sup> destacam-se as apresentadas a seguir.

► **TERAPIA DE CONTROLE DE ESTÍMULOS** Tem por objetivo instruir o paciente a estabelecer um ritmo de sono e vigília adequado, limitando-se o tempo de vigília aos comportamentos permitidos no quarto e na cama, descritos anteriormente. São instruções simples que devem ser fornecidas aos pacientes: ir para a cama apenas quando estiver com sono; usar o quarto apenas para dormir e para relações sexuais, e não para atividades que interfiram no sono (fazer refeições, falar ao telefone, jogar no computador ou *tablet*, etc.); quando incapaz de adormecer, levantar da cama e dirigir-se para outro ambiente (que seja tranquilo e com pouca luminosidade) e retornar apenas quando estiver sonolento; repetir esse procedimento tantas vezes quanto for necessário até adormecer. Deve-se evitar sestas ou cochilos prolongados durante o dia.

► **RESTRIÇÃO DE TEMPO DE CAMA E SONO** Os pacientes com insônia frequentemente tentam compensar o sono que não tiveram à noite deitando-se para dormir mais cedo que o habitual ou permanecendo despertos na cama após acordarem pela manhã. Entretanto, o tempo passado em excesso no leito pode aumentar o estado de alerta, que, por sua vez, reforça a frustração acerca da dificuldade para dormir. O paciente deve ser questionado sobre quantas horas dorme por noite e diminuir 30 minutos desse tempo e ser orientado a levantar-se, mesmo se ainda estiver com sono, e assim progressivamente, até regularizar o sono. Esse tempo deve ser aumentado de forma gradativa, à medida que o paciente passa a dormir mais tempo e, como regra, deve-se orientá-lo a permanecer no leito apenas enquanto estiver dormindo. Esses dados são obtidos por meio do diário do sono. Tal técnica gera um leve estado de privação de sono e tem como objetivo levar a uma consolidação do sono, facilitando o adormecer, melhorando a eficiência do sono e reduzindo a latência e a variabilidade entre as noites.

► **TÉCNICAS DE RELAXAMENTO** Têm por objetivo diminuir a tensão e a hipervigilância que o paciente mantém durante o dia e a noite. Em uma técnica, é ensinado a contrair e relaxar os grandes grupos musculares de modo sequencial, observando as sensações de tensão e relaxamento. O *biofeedback* é uma técnica de relaxamento que requer profissionais que a monitorem, com o uso de aparelhos,

variáveis fisiológicas como tensão muscular, temperatura da pele, frequência cardíaca, PA, entre outros parâmetros. A eficácia das técnicas de relaxamento no tratamento da insônia é inferior àquela observada com outras abordagens não farmacológicas.

► **REESTRUTURAÇÃO COGNITIVA** São abordadas distorções cognitivas que podem ocasionar ou manter a insônia. Trabalham-se as preocupações, as ruminações, as falsas atitudes, as crenças disfuncionais sobre o sono, as falsas ideias sobre as causas da insônia, entre outras distorções. A reestruturação cognitiva contribui para que o paciente revise seus pensamentos e atitudes perante a insônia e expectativas relacionadas ao sono.

## INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS

Os fármacos que têm sido estudados no tratamento da insônia incluem os BZDs, os hipnóticos não BZDs, os agonistas de melatonina, os antidepressivos, os anti-histamínicos, os APs e o fitoterápico valeriana.<sup>18-21</sup>

Na escolha do fármaco, devem ser considerados o diagnóstico do tipo de insônia, a ocorrência de comorbidades, as características de cada paciente, o perfil farmacocinético e os potenciais efeitos adversos do fármaco.<sup>18</sup>

Alguns princípios básicos devem nortear o tratamento farmacoterápico da insônia:

1. Na insônia de início recente, deve ser prescrito medicamento por curto período de tempo (i.e., uso regular por não mais do que 3 a 4 semanas).
2. As manifestações diurnas, como irritabilidade, desatenção, fadiga, desânimo e sonolência relacionadas à insônia, devem ser controladas. É proposto considerar fármacos com meia-vida de eliminação mais curta (para diminuir a sedação diurna).
3. Descontinuar o medicamento de forma gradual (para evitar sintomas de abstinência) ou, antes da suspensão, substituir um fármaco de curta ação por um de ação intermediária ou longa.
4. O profissional deve ficar alerta para a ocorrência de insônia de rebote que pode seguir-se à descontinuação abrupta dos fármacos.
5. Em pacientes idosos, é recomendado iniciar o tratamento com doses menores do que as geralmente utilizadas em adultos jovens e evitar fármacos com meia-vida longa.

No caso de a insônia ser uma comorbidade, também ela deve ser alvo do tratamento,<sup>11,13,18</sup> sendo recomendada uma intervenção adequada na condição médica ou



psicológica que a mantém. O tratamento medicamentoso é também norteado pela condição primária apresentada pelo paciente.<sup>13</sup> No que se refere a transtornos psiquiátricos, caso o paciente apresente insônia em consequência de sintomas de ansiedade ou relacionados a estresse agudo, pode-se considerar o uso de um BZD por curto espaço de tempo e na menor dose eficaz. Se apresentar um transtorno depressivo ou de ansiedade, a primeira escolha consiste em um fármaco antidepressivo. Se o quadro for de psicose, pode ser considerado optar por APs com características sedativas.

## **BENZODIAZEPÍNICOS**

Os BZDs são uma classe de medicamentos que se ligam aos receptores do GABA A, reduzem o tempo para o início do sono e prolongam o estágio 2 (N2) do sono NREM e o tempo total de sono,<sup>22,23</sup> e são indicados para o tratamento de curto prazo da insônia (geralmente de 7-14 dias). Após esse período, recomenda-se reavaliação completa do paciente e revisão quanto ao tratamento, uma vez que pode ocorrer tolerância e/ou dependência. Ressalta-se que, de acordo com o III Consenso Brasileiro de Insônia, não é recomendado o uso crônico de BZDs.<sup>11</sup>

No caso de optar por um BZD, deve-se estar atento ao perfil de cada fármaco e à diferença existente quanto à velocidade para início da ação e duração dos efeitos, entre outras características (ver seção “Medicamentos: informações básicas” deste livro).

## **HIPNÓTICOS AGONISTAS SELETIVOS GABA A**

Os agonistas seletivos de receptores GABA A propiciam melhora sintomática subjetiva da insônia. Nos parâmetros do sono, avaliados por polissonografia, são observados efeito de redução na latência para início do sono e aumento do tempo total de sono, podendo, também, haver aumento da porcentagem de N3 (estágio 3 do sono NREM; sono de ondas lentas).<sup>24</sup>

Os agonistas seletivos de receptores GABA A são propostos como substância de primeira escolha no tratamento farmacológico de pacientes com transtorno de insônia. Apresentam menor potencial de dependência quando comparados aos BZDs, sendo preferidos no tratamento da insônia crônica, e devem ser administrados ao deitar, imediatamente antes de dormir.

Os hipnóticos desse grupo aprovados pela FDA e disponíveis no Brasil, atualmente, são o zolpidem e a zopiclona. Existe, ainda, a eszopiclona, aprovada pela FDA, mas que não está disponível no Brasil. A seguir, são apresentadas informações sobre esses medicamentos:

► **ZOLPIDEM** A dose habitual para homens adultos é de 1 cp de 10 mg ao deitar, devendo ser adaptada individualmente. A dose recomendada do zolpidem de liberação prolongada para homens adultos é de 12,5 mg/dia e, em idosos e populações de risco, deve-se utilizar a metade da dose. O zolpidem é considerado um dos fármacos mais prescritos para insônia, pois prolonga o tempo de sono com duração média de 7 a 8 horas. O uso de zolpidem em longo prazo, de forma intermitente, é uma estratégia a ser considerada e que tem sido utilizada.<sup>25</sup>

► **ZOPICLONA** Dosagem habitual de 3,75 a 7,5 mg, antes de deitar. Esse fármaco apresenta a maior meia-vida entre os não BZDs, em média de 5 a 7 horas, podendo chegar a 9 horas em idosos.

De acordo com orientações da FDA, tanto o tratamento com zolpidem como com eszopiclona devem ser iniciados utilizando-se metade da dose habitual de tratamento.<sup>25</sup> Tal recomendação deve-se à possibilidade de efeitos residuais na manhã posterior ao uso que comprometem a capacidade de alerta e, assim, aumentam o risco em atividades como dirigir veículos. Tal recomendação é válida para homens e mulheres quanto ao uso de eszopiclona. Logo, recomenda-se 5 mg de zolpidem, 6,25 mg de zolpidem XR e 1 mg de eszopiclona.

## **AGONISTAS DA MELATONINA**

A melatonina (N-acetil-metoxitriptamina) é um hormônio secretado pela glândula pineal durante os períodos de pouca luminosidade. Sua secreção aumenta no decorrer da noite, com pico entre 2 e 4 horas da madrugada na maioria das pessoas, e seu nível sérico diminui com o avanço da idade.<sup>26</sup> Os resultados dos estudos que avaliam a efetividade do uso da melatonina no tratamento da insônia ainda são controversos.

No entanto, o agonista melatonérgico ramelteon está indicado para o tratamento da insônia. Ele é agente seletivo para receptores de melatonina (MT1 e MT2) localizados no núcleo supraquiasmático, que estão envolvidos na indução do sono e na regulação do ciclo sono-vigília.

Estudos demonstram que, em indivíduos adultos com insônia crônica, o ramelteon propicia melhora tanto objetiva como subjetiva na redução da latência para início do sono e aumento do tempo total de sono. Assinalado como benéfico para o uso, a curta ação do medicamento não provoca efeito residual e tem a vantagem de não induzir tolerância ou dependência.<sup>11</sup> Está aprovado pela FDA para o tratamento da insônia.

## **ANTIDEPRESSIVOS**

Antidepressivos como amitriptilina, trazodona, doxepina e mirtazapina apresentam ação

sedativa e podem ser utilizados no tratamento da insônia associada à depressão.<sup>3,8,27</sup> A doxepina está aprovada pela FDA nas dosagens de 3 a 6 mg para o tratamento da insônia. A agomelatina (agonista de receptor melatonérgico e antagonista de receptor 5-HT<sub>2c</sub>) tem sido prescrita para o tratamento de episódio depressivo e demonstrou efeito de melhora nos parâmetros do ciclo sono-vigília desses pacientes.<sup>18</sup>

A ação dos antidepressivos previamente citados se dá em receptores histaminérgicos, serotoninérgicos e  $\alpha$ -1 adrenérgicos.<sup>27</sup> Doses baixas (inferiores às recomendadas para o tratamento da depressão) de amitriptilina, trazodona, doxepina e mirtazapina são utilizadas e permitem redução na latência do sono e dos despertares noturnos.<sup>11</sup>

## ANTIPSICÓTICOS

Os APs costumam ser utilizados *off-label* no manejo da insônia nos pacientes com sintomas psicóticos. Entre os mais utilizados estão algumas das fenotiazinas (levomepromazina e clorpromazina) e alguns dos agentes de nova geração (olanzapina, quetiapina e ziprasidona).<sup>28</sup>

As razões para a prescrição de APs incluem a intenção de tratar a doença psiquiátrica de base e a insônia com uma única medicação, assim como o desejo de evitar os efeitos adversos dos hipnóticos. Estudos demonstram que a quetiapina tem sido um fármaco utilizado com frequência com esse propósito. Recentemente, uma revisão sistemática da literatura avaliou o uso de baixas doses de quetiapina no manejo de transtornos do sono, concluindo que faltam evidências disponíveis para recomendar essa prática.<sup>29</sup>

Ter como rotina o uso de APs no tratamento da insônia em pacientes sem sintomas psicóticos não é uma prática recomendada, em razão de sua frequente associação com efeitos adversos potencialmente graves, mesmo em baixas doses.

## OUTROS

► **ANTI-HISTAMÍNICOS** Prometazina, hidroxizina, difenidramina são exemplos de anti-histamínicos que apresentam efeitos sedativos e que têm sido utilizados, mas com poucas evidências dos efeitos no sono. Além disso, a tolerância e os efeitos adversos diurnos, como sedação e prejuízo da função cognitiva, também desencorajam a recomendação desses fármacos para o tratamento da insônia.<sup>11</sup>

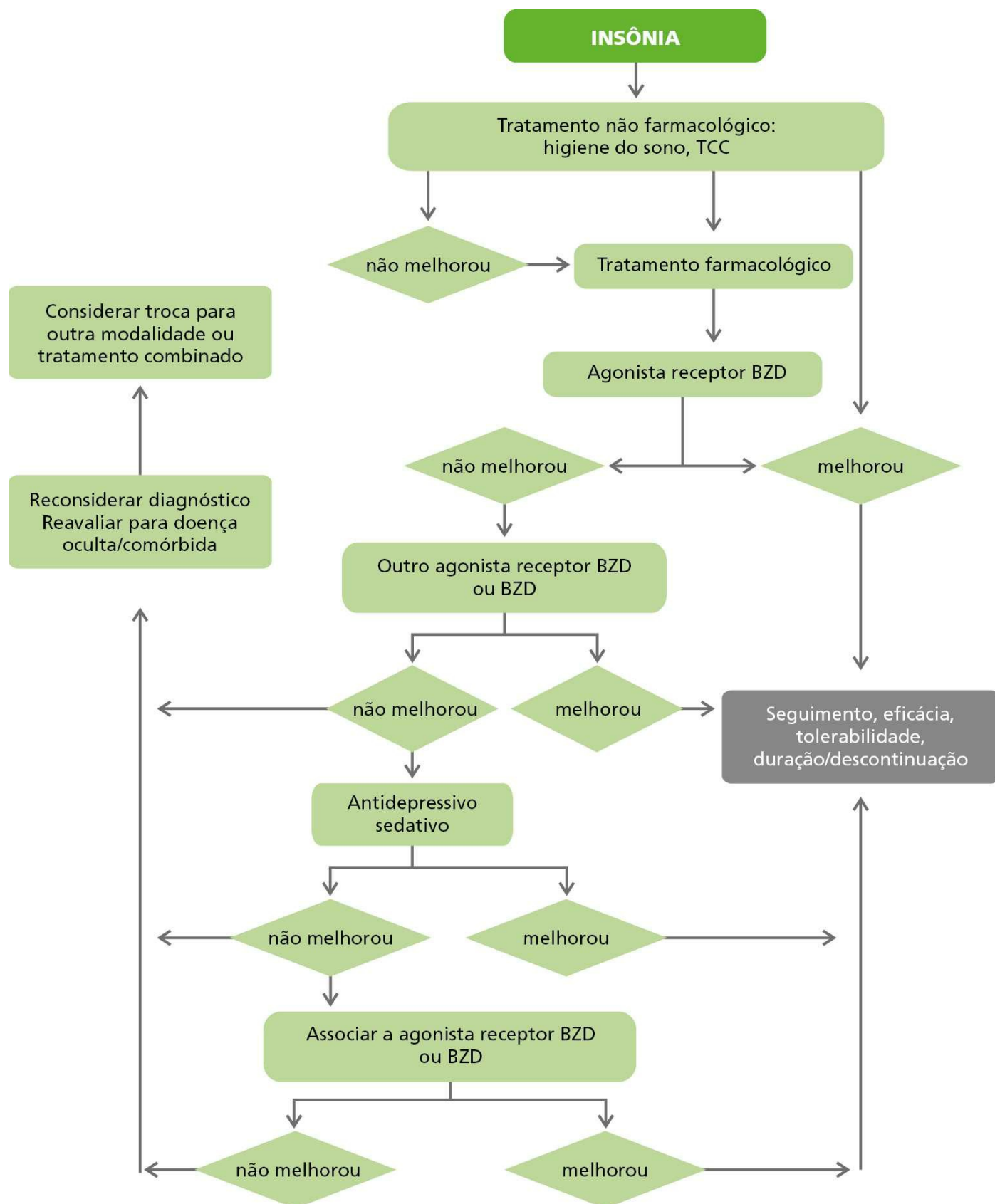
► **VALERIANA** O extrato da raiz da *Valeriana officinalis* tem sido utilizado e estudado por seu efeito sedativo. Embora possa levar à melhora subjetiva da insônia (descrita em alguns estudos), sua eficácia ainda não foi claramente identificada, e os estudos disponíveis apresentam diferenças na metodologia, o que dificulta uma conclusão.<sup>11</sup>

Um resumo esquemático da conduta a ser considerada, ante um quadro de insônia com indicação de tratamento farmacológico, pode ser observado na Figura 1, no qual é apresentada uma proposta de condutas para o tratamento farmacológico da insônia de acordo com as diretrizes mencionadas, mas considerando apenas as medicações atualmente disponíveis no Brasil.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A todos os pacientes é recomendado questionar sobre a ocorrência de alterações do ciclo sono-vigília, reafirmando que uma adequada avaliação diagnóstica da insônia e de potenciais comorbidades deve ser realizada para um melhor manejo terapêutico. No tratamento do transtorno de insônia são utilizados BZDs, hipnóticos agonistas seletivos do receptor GABA A, agonistas melatonérgicos e antidepressivos sedativos.<sup>14</sup> Na ocorrência de comorbidade, deve ser feito o adequado manejo da condição comórbida com a devida atenção ao manejo da insônia. Quanto ao tratamento não farmacológico, a abordagem psicoterápica cognitivo-comportamental para a insônia é a de escolha, e deve ser considerada para todos os pacientes.

Muito ainda há por ser compreendido na fisiopatologia da insônia e, consequentemente, acrescido no que se refere a opções de tratamento. Estudos têm sido realizados para o desenvolvimento de novas moléculas com foco nos neurotransmissores e nos neuropeptídeos associados ao sono e à vigília, como, por exemplo, fármaco antagonista de receptor da orexina, assim como outro agonista de receptor da melatonina, entre outros. Logo, é fundamental que o profissional mantenha em sua prática clínica diária a avaliação do sono de seus pacientes, a investigação diagnóstica e a atualização constante diante de novas medicações e estratégias terapêuticas.



**FIGURA 1 ► ALGORITMO PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA INSÔNIA**

**Fonte:** Com base em Schutte-Rodin e colaboradores.<sup>13</sup>

## REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
2. Roth T, Coulouvrat C, Hajak G, Lakoma MD, Sampson NA, Shahly V, et al. Prevalence and perceived health associated with insomnia based on DSM-IV-TR; International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision; and Research Diagnostic Criteria/International Classification of Sleep Disorders, Second Edition criteria: results from the America Insomnia Survey. *Biol Psychiatry*. 2011;69(6):592-600. PMID [21195389]
3. Castro LS, Poyares D, Leger D, Bittencourt L, Tufik S. Objective prevalence of insomnia in the São Paulo, Brazil epidemiologic sleep study. *Ann Neurol*. 2013;74(4):537-46. PMID [23720241]
4. Lichstein KL, Taylor DJ, McCrae CS, Ruitter ME. Insomnia: epidemiology and risk factors. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 827-37.
5. Daley M, Morin CM, LeBlanc M, Grégoire JP, Savard J. The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers. *Sleep*. 2009;32(1):55-64. PMID [19189779]
6. Littner M, Hirshkowitz M, Kramer M, Kapen S, Anderson WM, Bailey D, et al. Practice parameters for using polysomnography to evaluate insomnia: an update. *Sleep*. 2003;26(6):754-60. PMID [14572131]
7. Buysse DJ. Insomnia. *JAMA*. 2013;309(7):706-16. PMID [23423416]
8. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
9. Zisapel N. Circadian rhythm sleep disorders: pathophysiology and potential approaches to management. *CNS Drugs*. 2001;15(4):311-28. PMID [11463135]
10. Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP Jr, Vitiello MV, et al. Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep*. 2007;30(11):1460-83. PMID [18041480]
11. Associação Brasileira do Sono. Insônia: do diagnóstico ao tratamento. III Consenso Brasileiro de Insônia. São Paulo: Omnifarma; 2013.
12. Smith MT, Perlis ML, Park A, Smith MS, Pennington J, Giles DE, et al.

Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *Am J Psychiatry*. 2002;159(1): 5-11. PMID [11772681].

13. Schutte-Rodin S; Broch L; Buysse D; Dorsey C; Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(5):487-504. PMID [18853708 ]

14. Walsh JK, Roth T. Pharmacologic treatment of insomnia: benzodiazepine receptor agonists. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 905-15.

15. Margis R. Abordagem cognitivo-comportamental no tratamento da insônia. In: Cordoli AV. *Psicoterapias: abordagens atuais*. 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2008. p. 549-61.

16. Morin CM, Hauri PJ, Espie CA, Spielman AJ, Buysse DJ, Bootzin RR. Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep*. 1999;22(8):1134-56. PMID [10617176 ]

17. Morin CM, Vallières A, Guay B, Ivers H, Savard J, Mérette C, et al. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(19): 2005-15. PMID [19454639]

18. Krystal AD. A compendium of placebo-controlled trials of risks/benefits of pharmacological treatments for insomnia: the empirical basis for U.S. clinical practice. *Sleep Med Rev*. 2009;13(4):265-74. PMID [19153052]

19. Rieman D, Perlis ML. The treatments of chronic insomnia: a review of benzodiazepine receptor agonists and psychological and behavioral therapies. *Sleep Med Rev*. 2009;13(3):205-14. PMID [19201632]

20. Jindal RD. Insomnia in patients with depression: some pathophysiological and treatment considerations. *CNS Drugs*. 2009;23(4):309-29. PMID [19374460]

21. Fernández-San-Martín MI, Masa-Font R, Palacios-Soler L, Sancho-Gómez P, Calbó-Caldentey C, Flores-Mateo G. Effectiveness of Valerian on insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med Rev*. 2010;11(6):505-11. PMID [20347389]

22. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, et al. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: a meta-analysis of RCTs. *J Gen Intern Med*. 2007;22(9):1335-50. PMID [17619935]

23. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ*. 2000;162(2):225-33. PMID [10674059]

24. Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, Klonizakis M, Siriwardena AN. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *BMJ*. 2012;345:e8343. PMID [23248080]
25. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of next-day impairment with sleep aid Lunesta (eszopiclone) and lowers recommended dose [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2014. [capturado em 29 jan 2015]. Disponível em: <http://www.fda.gov>
26. Carranza-Lira S, García-López F. Melatonin and climatery. *Med Sci Monit*. 2000;6(6):1209-12. PMID [11208481]
27. Wiegand MH. Antidepressants for the treatment of insomnia: a suitable approach? *Drugs*. 2008;68(17):2411-17. PMID [19016570]
28. Hermes ED, Sernyak M, Rosenheck R. Use of second-generation antipsychotic agents for sleep and sedation: a provider survey. *Sleep*. 2013;36(4):597-600. PMID [23565006]
29. McCall C, McCall WV. What is the role of sedating antidepressants, antipsychotics, and anticonvulsants in the management of insomnia? *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14(5):494-502. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14(5):494-502. PMID [22923053]





# PSICOFÁRMACOS NA GRAVIDEZ E NA LACTAÇÃO

- ▶ **CAROLINA BLAYA**
- ▶ **YGOR ARZENO FERRÃO**
- ▶ **GLEDIS LISIANE MOTTA**

Os transtornos psiquiátricos são comuns em mulheres no período reprodutivo, e seu tratamento durante a gestação é complexo. Por exemplo, em torno de 14 a 23% das gestantes apresentam um transtorno depressivo, e, em média, 13% usam antidepressivos em algum momento. A patologia psiquiátrica não tratada durante a gestação também está associada a complicações. A depressão materna está associada a menor crescimento intrauterino, parto prematuro e prejuízo cognitivo, comportamental e emocional na prole. Além disso, existem os riscos inerentes à própria depressão, como, por exemplo, o RS.

Existe uma tendência a evitar o uso de psicofármacos durante a gestação. No entanto, muitas pacientes em tratamento com esses medicamentos só terão conhecimento da gravidez por meio do atraso menstrual, por volta da quarta semana de gestação, no período da organogênese, crítico para o desenvolvimento de malformações fetais.

Nenhum medicamento foi aprovado pela FDA para uso durante a gestação. Todos os psicofármacos prontamente atravessam a placenta, fazendo a concentração sérica materna e fetal se equipararem. Esse contato com os psicofármacos expõe o feto a 3 tipos de riscos: malformações congênitas (cujo risco é elevado durante as primeiras 12 semanas), síndromes perinatais (por exposição fetal aos psicofármacos no período próximo ou durante o parto, podendo desenvolver sintomas de intoxicação ou abstinência no recém-nascido) e alterações neurocomportamentais de surgimento tardio (alterações no desenvolvimento neuropsicomotor e no QI de crianças expostas a psicofármacos no útero).<sup>1</sup>

A FDA desenvolveu um sistema de classificação estratificando os medicamentos em 5

categorias de risco teratogênico (A, B, C, D e X) para auxiliar o médico no momento da prescrição. A maioria dos psicofármacos encontra-se nas categorias C e D. No entanto, esse sistema de classificação não proporciona um método confiável para guiar a prescrição médica, por ser ambíguo, incerto e confuso. A Sociedade de Teratologia propôs à FDA a substituição dessa classificação por resumos descritivos, contendo dados sobre o potencial teratogênico de cada psicofármaco.

Atualmente, o médico deve orientar a conduta por meio da literatura científica mais recente no momento de prescrever medicamentos durante a gestação. Deve-se também levar em consideração a história da paciente (p. ex., se não houve resposta prévia a determinado fármaco, ele não deverá ser o escolhido, mesmo que seja o fármaco mais estudado e seguro). Alguns algoritmos recentes preconizam evitar o uso de psicofármacos no primeiro trimestre sempre que possível, pois esse é o período mais crítico da organogênese. Se a concepção ocorreu de forma inesperada, e for indicada a descontinuação do psicofármaco, ela não deve ser feita de forma abrupta. Se houver indicação de um psicofármaco, deve-se utilizar a menor dose possível que seja eficaz, considerando a resposta prévia da paciente. Deve-se dar preferência para os fármacos cujo risco de malformações já seja conhecido em detrimento dos fármacos mais novos. O risco de malformações reduz-se a partir do quarto mês da gestação, período em que os psicofármacos são mais seguros. Se a introdução do medicamento ocorrer perto do nono mês, é importante escolher aquele que seja compatível com a amamentação. Alguns ajustes nas doses são necessários na gestação. Por exemplo, no terceiro trimestre, deve-se aumentar 1,6 vez a dose dos ADTs, para manter a concentração terapêutica. Ajustes semelhantes devem ser feitos com os ISRSs, o valproato de sódio e a lamotrigina, e geralmente não é necessário ajuste de dose com a carbamazepina.

## **ANTIDEPRESSIVOS**

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Existem relatos de mais de 400 recém-nascidos expostos aos ADTs, e nenhum estudo evidenciou consistentemente aumento do risco de malformações congênitas. Uma metanálise que envolveu mais de 300 mil recém-nascidos vivos encontrou prevalência de malformações congênitas de 3,1% entre os 414 casos de exposição aos ADTs no primeiro trimestre da gestação. Tal resultado encontra-se dentro das prevalências basais esperadas de malformações congênitas para as gestantes em geral. Há possível associação do uso de clomipramina com o risco de defeitos cardíacos, sugerindo que esse fármaco deva ser evitado na gestação.<sup>2</sup>

Alguns relatos associam o uso de ADTs no terceiro trimestre da gestação ao risco de síndromes de abstinência no recém-nascido, que podem incluir sintomas como

irritabilidade, tremores, dificuldades com a alimentação e o sono e, mais raramente, convulsões. Tanto a nortriptilina quanto a desipramina, devido aos menores efeitos anticolinérgicos e hipotensivos, têm sido consideradas os ADTs de escolha na gestação.

As repercussões da exposição a antidepressivos durante a gestação no desenvolvimento neuropsicomotor têm sido objeto de poucos estudos. Um estudo prospectivo que comparou crianças expostas à fluoxetina e a ADTs e não expostas durante a gestação não encontrou diferença no QI global, no desenvolvimento da linguagem e no comportamento na primeira infância.<sup>3</sup>

Os ADTs, principalmente a nortriptilina e a imipramina, têm sido amplamente utilizados na lactação e não parecem estar associados a eventos adversos significativos. A doxepina apresenta concentração plasmática mais elevada que os demais ADTs, sendo associada a sedação e depressão respiratória no recém-nascido.

## **INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA**

Atualmente, há relatos de uso de ISRSs em 14.224 gestações, com taxa de malformação de 2,6%, semelhante à da população em geral. O maior número de relatos disponíveis refere-se ao uso de fluoxetina, seguido do uso de sertralina, citalopram, paroxetina, escitalopram e, por fim, fluvoxamina.<sup>4</sup>

Em relação às malformações, os dados mais consistentes são quanto ao sistema cardiovascular. Um estudo encontrou associação do uso de paroxetina com aumento do risco de malformações cardíacas quando comparada a outros antidepressivos,<sup>4</sup> conferindo à paroxetina a classificação D.<sup>2</sup> Um estudo mais recente encontrou essa associação apenas em gestantes que usavam mais de 25 mg de paroxetina (OR de 3,1).<sup>5</sup> Análises individuais dos ISRSs evidenciaram aumento de risco para o desenvolvimento de defeitos septais nos expostos à sertralina e de defeitos obstrutivos de débito do ventrículo direito nos expostos à paroxetina.<sup>6</sup> No entanto, esses dados não foram replicados em estudos maiores. Um estudo que avaliou 1.370 recém-nascidos que haviam sido expostos aos ISRSs não verificou aumento de risco para o desenvolvimento de malformações congênitas maiores ou menores.<sup>7</sup> Uma recente coorte que acompanhou 949.504 gestantes também não encontrou aumento de malformações cardíacas entre os expostos a ISRSs e não expostos durante o primeiro trimestre (taxa de malformação cardíaca de 72,3 por 100 mil vs. 90,1 por 100 mil, respectivamente).<sup>8</sup> Dessa forma, estudos menores parecem demonstrar um pequeno aumento de risco para o desenvolvimento de defeitos cardíacos septais entre os expostos a ISRSs (0,9% vs. 0,5% nos não expostos). Contudo, é importante considerar que esse risco não é

cl clinicamente relevante, já que essa malformação segue sendo rara e que esses achados não foram replicados em amostras maiores.<sup>7,8</sup>

A associação dos ISRSs no terceiro trimestre da gestação com o desenvolvimento de HPPN é ainda controversa. A HPPN é uma complicação rara com prevalência de 0,5 a 2 por 1.000 recém-nascidos e é fatal em torno de 10% dos casos.<sup>9</sup> Dois estudos encontraram associação com o uso de ISRSs, com RR de 6,1 e 2,9, respectivamente.<sup>10,11</sup> Outro estudo, entretanto, não encontrou associação.<sup>12</sup> Como essa é uma complicação rara, acredita-se que o uso de ISRSs após a vigésima semana de gestação possa elevar o risco absoluto para 3 a 6 por 1.000 recém-nascidos.<sup>4</sup>

Outras malformações também foram associadas ao uso de ISRSs na gravidez, como anencefalia, craniossinostose, onfalocele e hipospádia,<sup>2</sup> mas também com frequência rara.

Uma síndrome designada “adaptação neonatal pobre”, que ocorre nos recém-nascidos nos primeiros dias após o parto, com sintomas como taquipneia, hipoglicemia, irritabilidade, inquietação, dificuldades de alimentação e até convulsões, tem sido associada ao uso de ISRSs no fim da gestação. Tais sintomas ocorrem em cerca de 15 a 30% das gestantes que fazem uso de ISRSs e costumam ser leves e transitórios.<sup>6</sup>

Não há evidências consistentes de que a utilização de ISRSs na gestação esteja associada a desfechos negativos em longo prazo. Uma extensa revisão da literatura concluiu que a exposição aos ISRSs durante a gestação não afeta adversamente a saúde das crianças ao longo do desenvolvimento. Diversos estudos não têm demonstrado diferenças quanto a inteligência, linguagem, temperamento, humor, distratibilidade ou problemas de comportamento em filhos de mães que utilizaram ISRSs comparados a filhos de gestantes que não os utilizaram.<sup>13</sup>

A relação entre ISRSs e aborto é controversa. Há evidência de associação dos ISRSs com aborto espontâneo quando usados no primeiro trimestre,<sup>3</sup> particularmente para a paroxetina.<sup>14</sup> No entanto, a presença de depressão também parece conferir risco de aborto.<sup>15</sup> Um estudo de base populacional<sup>15</sup> com mais de 1 milhão de gestantes encontrou RR de aborto para o uso de antidepressivo de 1,14 (IC 95% 1,10-1,18); entretanto, entre as pacientes com diagnóstico de depressão, o RR foi de 1. Nenhum ISRS específico foi associado ao aborto, mas outros antidepressivos (mirtazapina, venlafaxina e duloxetina) foram associados a aborto espontâneo. A associação de aborto com esses outros antidepressivos ainda não está estabelecida, pois as pacientes que usavam esses fármacos apresentavam sintomas mais graves de depressão, podendo ser esse um fator de confusão.

A relação entre os ISRSs com prematuridade e baixo peso ao nascer também não está definida na literatura. A interpretação desses achados é ainda complicada pelo risco de prematuridade e baixo peso ao nascer conferido pela depressão materna ou pelo estresse.<sup>4</sup> Um estudo que controlou essa associação para os sintomas depressivos encontrou redução do peso ao nascer e da idade gestacional nos expostos aos ISRSs, mas não houve aumento da frequência de recém-nascidos com baixo peso (abaixo do percentil 10).<sup>16</sup>

Apesar de haver poucos estudos sobre a utilização dos ISRSs durante a lactação,<sup>4</sup> de forma geral, tais medicamentos parecem ser seguros para a maioria dos lactentes. Entre os ISRSs, a fluoxetina e o citalopram não devem ser considerados medicamentos de primeira escolha, devido a relatos de eventos adversos. Tanto a sertralina quanto a paroxetina, tendo em vista suas baixas dosagens séricas encontradas no lactente, parecem ser escolhas mais apropriadas.

## **OUTROS ANTIDEPRESSIVOS**

Estudos que avaliam o uso de outros antidepressivos, como bupropiona, venlafaxina, duloxetina, nefazodona, trazodona, mirtazapina e desvenlafaxina, durante a gestação são escassos e não demonstram diferenças ou aumentos nas taxas de malformações congênitas em relação a outros antidepressivos. Não há dados referentes ao desenvolvimento neuropsicomotor dos neonatos expostos a esses fármacos. Existe evidência de alta transferência placentária da venlafaxina e da desvenlafaxina, possivelmente devido ao pequeno tamanho molecular.<sup>4</sup> Não há dados do uso da mianserina na gestação.

Há poucos dados que avaliam a utilização e a segurança desses fármacos na lactação. Os fármacos mais estudados são a venlafaxina e a desvenlafaxina, com um total de 26 lactentes expostos e que absorveram o fármaco em um nível considerado seguro (cerca de 7% da dose materna).<sup>4</sup> A duloxetina foi reportada em apenas 6 casos que apresentavam menos de 1% da dose; a mianserina apresentou baixa secreção no leite em 2 casos; e a bupropiona ou seus metabólitos não foram detectados no sangue de lactentes.<sup>4</sup> A trazodona foi avaliada em 6 puérperas e foi descrita com uma taxa de excreção baixa. O uso da mirtazapina na amamentação foi descrito como seguro em poucos relatos de caso. Um relato de caso, no entanto, evidenciou níveis séricos elevados no lactente, sugerindo que a absorção e a metabolização da mirtazapina no lactente possam ser erráticas. A nefazodona foi associada a letargia em um lactente.

Os dados referentes à utilização dos IMAOs durante a gestação e a lactação são limitados, e há relatos de aumento das taxas de malformações associados ao uso da

tranilcipramina.<sup>6</sup> Além disso, devido ao risco de crises hipertensivas, há a necessidade de restrições dietéticas e de determinados medicamentos comumente utilizados na gestação (p. ex., medicamentos tocolíticos para prevenir partos prematuros).<sup>6</sup> Pacientes em uso de IMAOs que estão grávidas ou que desejam engravidar devem ter sua medicação trocada para outro antidepressivo mais seguro.

## **EM RESUMO**

Recomendações atuais para o uso de antidepressivos durante a gravidez e a lactação incluem avaliar a gravidade dos sintomas e a opção terapêutica da paciente. Pacientes com depressão de intensidade leve a moderada deveriam ser tratadas preferencialmente com abordagens psicoterápicas ou de neuroestimulação superficial.<sup>6</sup>

Se possível, esperar para iniciar a medicação após o primeiro trimestre, o que seria o ideal, tendo em vista que poderia minimizar os possíveis aumentos de riscos ao feto. A maior parte dos dados relativos à segurança durante a gestação de que se dispõe até o momento inclui os ISRSs e os ADTs. Estes últimos são mais raramente utilizados, devido ao seu perfil de eventos adversos e letalidade em altas doses. Por seu melhor perfil de tolerabilidade, a nortriptilina é o ADT de primeira escolha na gestação.

Os ISRSs são mais comumente utilizados no tratamento da depressão durante a gestação. Entre os ISRSs, a fluoxetina e a sertralina são os mais bem estudados e parecem ser os mais seguros. Antidepressivos como venlafaxina, bupropiona, mirtazapina e outros parecem ser seguros, mas os dados referentes a sua utilização na gestação são bem mais limitados. Os IMAOs devem ser evitados durante a gestação. Na lactação, as evidências atuais são mais favoráveis ao uso da nortriptilina, entre os ADTs, e da sertralina e da paroxetina, entre os ISRSs.

## **ESTABILIZADORES DO HUMOR**

### **LÍTIO**

O lítio ainda é o estabilizador do humor mais seguro para uso durante a gestação considerando-se uma relação risco vs. benefício, embora esteja associado a malformações. O projeto Lithium Baby Register estudou gestantes que utilizavam lítio durante o primeiro trimestre da gestação e encontrou que, em 225 bebês registrados, 11% apresentaram malformações congênitas visíveis, 8% tiveram malformação cardíaca (coarctação aórtica, defeitos septais, atresia mitral ou tricúspide, dextrocardia, ventrículo único) e 2,7% foram diagnosticados como portadores da anomalia de Ebstein (hipoplasia do ventrículo direito e implantação baixa da válvula tricúspide), proporcionando um risco 400 vezes maior (1:50) para desenvolver esta

última do que a população não exposta (1:20.000).<sup>17</sup> Uma reavaliação posterior de 2 estudos de coorte e 4 estudos do tipo caso-controle em gestantes expostas ao lítio no primeiro trimestre da gravidez evidenciou risco teratogênico mais modesto: 10 a 20 vezes (0,05-0,1%) em relação à população em geral. A taxa geral de malformações congênitas em expostos ao lítio durante a vida intrauterina foi de 4 a 12%, enquanto, nos não expostos, foi de 2 a 4%.<sup>18</sup>

Os efeitos adversos da exposição ao lítio *in utero* não se limitam a malformações cardiovasculares. Relatos evidenciaram casos de toxicidade neonatal, como distúrbios do ritmo cardíaco, dificuldade respiratória, cianose, DI nefrogênico, disfunção da tireoide, hipoglicemia, hipotonia, letargia, hiperbilirrubinemia e bebês grandes para a idade gestacional. Outros estudos não demonstraram alterações neurocomportamentais ou cognitivas em crianças expostas ao lítio durante o período gestacional. Dessa forma, o lítio deve ser evitado particularmente no primeiro trimestre da gestação.

Com a progressão da gestação, há aumento na taxa de filtração glomerular e aumento do volume hídrico na gestante, com consequente redução do nível sérico do lítio em cerca de 30 a 50%. Assim, deve-se realizar monitoração semanal da litemia para evitar reduções da concentração sérica do lítio e favorecer a recorrência de um novo episódio de humor. A dose máxima recomendada, de acordo com um modelo fisiológico e farmacocineticamente embasado, é de 400 mg 3 vezes ao dia. Após o parto, há depleção hídrica de aproximadamente 40%, podendo ocorrer elevação abrupta da litemia. Para minimizar o risco de toxicidade materna, a dose do lítio deve ser reduzida em 30 a 50% 2 semanas antes do parto. Deve-se também realizar hidratação contínua e evitar o uso de AINEs para manejo da dor no período pós-parto.<sup>17</sup>

Comparados ao lítio, os anticonvulsivantes apresentam um risco teratogênico muito maior. Recomendações atuais para uso do lítio na gestação incluem a necessidade de se avaliar a gravidade do TB em leve (episódio único), moderado (2 a 3 episódios) ou grave (4 ou mais episódios). Pacientes com transtorno leve e moderado podem optar por realizar redução gradual do lítio entre 15 e 30 dias antes da concepção e reintroduzir o medicamento após o primeiro trimestre. Já para pacientes graves, a escolha mais segura seria provavelmente considerar o uso do medicamento durante toda a gestação. A redução gradual é preconizada em relação à abrupta (inferior a 15 dias) porque esta última apresenta risco elevado de recaídas. Preconiza-se a realização de ecocardiografia fetal da 16ª à 20ª semana de gestação, para documentar anomalia de Ebstein quando o lítio for administrado durante o primeiro trimestre.

Quanto ao uso do lítio durante a lactação, a maioria dos médicos é conservadora e contraindica a amamentação. Essa postura se deve à redução do *clearance* renal até o

quinto mês de idade e porque cerca de 69% da concentração sérica do lítio materno passa para o leite. A amamentação na vigência do uso de lítio pode causar disfunção da tireoide, cianose, hipotonia, hipotermia, toxicidade e alterações no ECG do bebê.

## **CARBAMAZEPINA**

A maioria dos dados sobre risco fetal com uso de anticonvulsivantes provém de estudos com pacientes epiléticas. A carbamazepina está associada a um risco 2 a 3 vezes maior de malformações congênitas, principalmente espinha bífida, quando utilizada nos 2 primeiros trimestres da gestação. A incidência dessa patologia na população em geral é de 0,03%, aumentando para 0,5 a 1% durante o uso de carbamazepina (RR = 13,7). Pode causar, ainda, fenda palatina, atresia anal, meningomielocoele, genitália ambígua e a chamada face anticonvulsivante, caracterizada por hipoplasia da região facial média, nariz curto, narinas evertidas e lábio superior longo. O risco geral de malformações congênitas associadas à carbamazepina é de 5,7%.<sup>18</sup>

Os recém-nascidos expostos à carbamazepina podem apresentar deficiência reversível de vitamina K, alteração da coagulação e hemorragia cerebral, com dano neurológico irreversível. Além disso, está descrita alteração transitória da função hepática, com elevação da bilirrubina direta e da  $\gamma$ -GT, baixo peso ao nascimento e retardo do crescimento intrauterino. Uma metanálise associou a carbamazepina a baixo QI de desempenho, e um estudo de seguimento encontrou, aos 18 e 36 meses após o nascimento, risco aumentado de alterações de coordenação motora e traços autistas em crianças de mães que haviam usado anticonvulsivantes, em comparação a crianças de mães que não haviam utilizado.<sup>19</sup> Dessa forma, a carbamazepina deve ser evitada na gestação, e o lítio ainda é a alternativa mais segura. Para pacientes que vinham fazendo uso do medicamento, sugere-se aumentar a suplementação de ácido fólico em mais 5 mg previamente à concepção e no primeiro trimestre da gestação.<sup>20</sup>

Até o momento, existem 39 relatos de utilização da carbamazepina na lactação que asseguram seu uso, apesar de passar para o leite materno em baixa dosagem. Em 3 relatos de caso foi mostrado que lactentes desenvolveram disfunção hepática transitória, que cessou com a interrupção da amamentação. Existe, ainda, um relato de dificuldade de sucção e cianose periférica. Assim, acompanhada de monitoração do lactente, a carbamazepina poderia ser considerada um anticonvulsivante de escolha para uso durante a amamentação.

## **ÁCIDO VALPROICO/VALPROATO**

O AVP é considerado um provável teratígeno humano quando usado principalmente



durante o primeiro trimestre de gestação, aumentando o risco de malformações congênitas em cerca de 5 vezes. É o estabilizador do humor mais associado a malformações congênitas (ocorrem em 6-16% dos casos). O risco para desenvolvimento de espinha bífida é de cerca de 1 a 5% e está demonstrado por estudos prospectivos e retrospectivos. O risco de malformações congênitas também está associado à dose de AVP utilizada, sendo maior com doses diárias acima de 1.000 mg e concentrações séricas acima de 70 µg/mL. Seu uso na gestação está relacionado a defeitos ósseos, em membros, pele, cabeça, pescoço e músculos do bebê. A síndrome do valproato fetal ocorre em cerca de 53% dos bebês expostos e é caracterizada por anomalias craniofaciais (hipoplasia da região média da face, micrognatia, implantação baixa das orelhas, fenda palatina e hipertelorismo), defeitos urogenitais (hipospádia, hipoplasia renal bilateral), esqueléticas (unhas hiperconvexas, dedos finos e alongados), anomalias do trato respiratório, meningomielocoele, atraso neurodesenvolvimental, sofrimento perinatal e comportamento neonatal atípico. O AVP está também associado a malformações cardíacas e baixo QI. Além disso, crianças expostas ao AVP na gestação mostraram, aos 18 e 36 meses de vida, atraso no desenvolvimento motor e no desempenho verbal, evidenciando, ainda, traços autistas importantes. Complicações neonatais transitórias foram descritas, como hiperglicemia, hipoglicemia, hepatotoxicidade, hiperbilirrubinemia e sintomas de abstinência. Por isso, esse fármaco deve ser evitado na gestação; em pacientes que o utilizavam, sugere-se aumento da suplementação de ácido fólico em mais 5 mg previamente à concepção e no primeiro trimestre da gestação.<sup>20</sup>

O uso do AVP durante a amamentação é permitido pela American Academy of Pediatrics, pois é excretado em baixa concentração no leite materno e não parece ser prejudicial ao bebê. Existem, até o momento presente, 13 relatos na literatura de seu uso na lactação, sendo que, em um caso, foram descritas púrpura trombocitopênica e anemia.

## **LAMOTRIGINA, OXCARBAZEPINA, GABAPENTINA E TOPIRAMATO**

Até o momento, existem 10 estudos que avaliaram a lamotrigina na gestação e a associaram a um risco de malformações congênitas que varia de 1 a 4%. A lamotrigina está associada a aumento do risco de fissura palatina (0,4%) e *rash* cutâneo. No entanto, a maior parte dos dados refere o uso em pacientes com epilepsia, patologia que por si só está associada a malformações congênitas, e, em muitos estudos, existe o uso concomitante de AVP. A lamotrigina em monoterapia não esteve associada a malformações congênitas em um estudo prospectivo de 51 casos.<sup>18</sup> Em 5 casos de exposição à lamotrigina em lactentes, não foram evidenciados efeitos adversos. Entretanto, o nível sérico do bebê é de 25 a 30% do materno, e o risco de

desenvolvimento de *rash* cutâneo grave potencialmente letal, como a síndrome de Steven-Johnson, preconiza cautela ao utilizar esse fármaco. Não houve prejuízos no desenvolvimento verbal e não verbal em crianças de 3 e 6 anos de idade que haviam sido expostas a lamotrigina na gestação.<sup>21</sup>

Existem poucos relatos do uso da oxcarbazepina na gestação, o que ainda é bastante limitado para assegurar seu uso. A oxcarbazepina esteve associada a abortos espontâneos, 1 relato de malformação urogenital e de dismorfismo facial, 1 relato de malformações renais e cardíacas com síndrome de abstinência e hiponatremia e 1 relato de múltiplas anomalias fetais (flacidez de membros inferiores, acúmulo de líquidos no pericárdio, cardiomegalia, fenda labial e palatina, ausência de rim esquerdo e displasia do direito). Existem apenas 2 relatos de exposição à oxcarbazepina durante a lactação, sem complicações adicionais.<sup>18</sup>

Poucos estudos avaliaram o uso da gabapentina e do topiramato durante a gestação. Estudos pré-clínicos sugerem potencial fetotoxicidade, como atraso na ossificação e hidronefrose em roedores expostos à gabapentina *in utero*. Em estudos com animais expostos ao topiramato, têm sido descritos problemas como anomalias esqueléticas e craniofaciais e baixo peso ao nascer. Esse agente está associado a malformações congênitas como fenda palatina e hipospádia, principalmente quando combinado com outros anticonvulsivantes. Foram descritos, até o momento presente, 8 relatos com o uso da gabapentina na lactação. Apesar da excreção no leite em baixas concentrações, esses relatos não são suficientes para recomendar seu uso. Existem, até o momento presente, 3 relatos do uso do topiramato na lactação, demonstrando que ele é excretado no leite em até 21% da dosagem sérica materna, desaconselhando, então, seu uso na lactação.

## EM RESUMO

Comparados ao lítio, os anticonvulsivantes apresentam um risco teratogênico muito maior.<sup>22</sup> Recomendações atuais para o uso do lítio na gestação incluem a necessidade de se avaliar a gravidade do TB em leve (episódio único), moderado (2 a 3 episódios) ou grave (4 ou mais episódios).<sup>23,24</sup> Pacientes com transtorno leve e moderado podem optar por realizar redução gradual do lítio entre 15 e 30 dias antes da concepção e reintroduzir o medicamento após o primeiro trimestre. Já para pacientes graves, a escolha mais segura seria provavelmente considerar o uso do medicamento durante toda a gestação.<sup>18,23</sup> A redução gradual é preconizada em relação à abrupta (inferior a 15 dias), porque esta última apresenta risco elevado de recaídas. Preconiza-se a realização de ecocardiografia fetal da 16ª à 20ª semana de gestação, para documentar anomalia de Ebstein quando o lítio for administrado durante o primeiro

trimestre.<sup>17,23,25,26</sup>

A carbamazepina é vista como um potencial teratógeno, devendo ser evitada durante a gravidez. Se isso não for possível, recomendam-se planejamento da gestação com suplementação de ácido fólico de mais 5 mg/dia prévia à concepção até a 12ª semana de gestação (pois reduz risco de malformações congênitas), realização de ultrassonografia e ecocardiografia da 16ª à 18ª semana de gestação, dosagem de  $\alpha$ -fetoproteína para detecção precoce de defeito no tubo neural, seguida, se necessário, de amniocentese, para detectar espinha bífida.<sup>17,27</sup> O AVP é considerado o anticonvulsivante com maior probabilidade teratogênica, e seu uso deve ser evitado durante a gestação. Como a carbamazepina, se o uso do AVP for indispensável durante o primeiro trimestre gestacional, os mesmos cuidados devem ser tomados. Os dados referentes aos demais estabilizadores do humor ainda são insuficientes para recomendar seu uso durante a gestação.<sup>18</sup>

O uso de lítio durante a lactação contraindica a amamentação. Tanto a carbamazepina quanto o AVP (com mais evidências), como a lamotrigina, a gabapentina e a oxcarbazepina (com menos evidências), são alternativas para o tratamento do TB durante a lactação, com a devida monitoração do lactente.<sup>28-30</sup>

## **BENZODIAZEPÍNICOS E INDUTORES DO SONO**

Aproximadamente 2% das gestantes recebem uma ou mais prescrições de BZDs. Todas as classes atravessam a placenta. Um estudo de coorte constatou que o uso de BZDs está associado a parto prematuro e complicações perinatais, e relatos de caso associam o uso desses agentes a algumas malformações.

Estudos com o uso de diazepam durante o primeiro trimestre de gestação são controversos. Os primeiros estudos sugeriram que crianças expostas ao diazepam intraútero durante o primeiro trimestre teriam risco aumentado de lábio leporino e fenda palatina, mas outros trabalhos concluíram que não pode ser estabelecida uma relação causal. Uma metanálise com dados de estudos de coorte não encontrou associação entre exposição fetal a BZDs e malformações maiores ou fenda oral. Todavia, estudos de caso-controle evidenciaram risco aumentado de malformações maiores ou de fenda oral.<sup>31</sup>

O uso contínuo em altas doses e por período prolongado do diazepam permite o acúmulo no recém-nascido, sendo descritas as seguintes síndromes: a do bebê hipotônico (caracteriza-se por hipotonia muscular, baixos escores de Apgar, hipotermia, reflexo da tosse prejudicado, dificuldade de sucção e depressão

neurológica) e a de abstinência (inclui hipertonia, hiper-reflexia, inquietude, irritabilidade, convulsões, padrões anormais de sono, choro inconsolável, tremores, bradicardia, cianose e distensão abdominal). Esses sinais podem aparecer logo após o parto ou em até 3 semanas depois e se estender por várias semanas.<sup>31</sup>

O uso do clonazepam está associado a malformações cardíacas, defeitos do septo, hérnia inguinal, íleo paralítico, cianose, letargia e apneia, mas a maioria dos relatos incluía o uso de outros anticonvulsivantes associados. O alprazolam está associado a lipomeningocele, fenda oral, hérnia inguinal, hipospádia, criptorquidismo, malformações cardíacas e síndrome de abstinência. O lorazepam foi associado a atresia anal, sintomas de abstinência, Apgar baixo, depressão respiratória e icterícia. A síndrome de abstinência associada ao lorazepam pode ser grave, devido à meia-vida pequena. Sempre que possível, esse fármaco deve ser evitado.<sup>22</sup> Quanto a anormalidades neurocomportamentais das crianças expostas a BZDs intraútero, não foram encontrados déficits motores, cognitivos e de QI até os 4 anos de idade.

Estudos com BZDs na lactação são escassos. Existem 14 relatos do uso de diazepam, sendo que, em 2 deles, os recém-nascidos apresentaram letargia e diminuição de peso reversível com a suspensão do fármaco. O uso de clonazepam esteve associado a cianose persistente durante os 10 primeiros dias pós-parto em uma criança que foi exposta intraútero e na amamentação. Com o alprazolam, foram descritas sedação em um lactente e síndrome de abstinência em 2 casos. Como os BZDs são excretados no leite, seu uso é desaconselhado. Se não for possível evitar o uso, preferem-se os BZDs de curta ação, como o alprazolam.<sup>29</sup>

Os dados em relação ao uso da buspirona na gestação e na lactação são praticamente inexistentes. O zolpidem atravessa a barreira placentária e esteve associado a complicações obstétricas, como baixo peso ao nascer. A zopiclona não está associada a malformações congênitas, porém mais estudos são necessários para recomendar seu uso na gestação. Na lactação, o uso do zolpidem foi descrito em 6 casos, sendo que um deles reportou sonolência.<sup>29</sup> Existem 12 relatos de caso com zopiclona nos quais as crianças expostas não apresentaram efeitos colaterais. Tanto a zopiclona quanto o zolpidem foram encontrados em concentração muito baixa no leite materno.<sup>29</sup>

## **EM RESUMO**

Poucos estudos asseguram o uso dessa classe durante a gestação e a lactação. Se não for possível evitar o uso de BZDs durante a gestação, deve-se evitar o uso no primeiro trimestre<sup>22</sup> e optar por aqueles de meia-vida mais curta,<sup>28</sup> com maior evidência de segurança e na menor dose possível, como o alprazolam.<sup>22</sup> Uma vez que os BZDs são

detectados no leite, essa classe de medicamentos deve ser evitada durante a lactação, podendo-se optar pelos indutores do sono como zolpidem ou zopiclona.

## **ANTIPSICÓTICOS**

### **ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS**

Apesar da escassez de dados sobre o risco de teratogenicidade dos APs (tanto típicos quanto atípicos), a bibliografia existente sugere que o risco não é aumentado em relação à população em geral (3-5%, sendo 1-2% de malformações graves). Uma metanálise encontrou uma taxa de malformações congênitas de 2 a 2,4% em crianças expostas a APTs,<sup>32</sup> e estudos recentes não evidenciaram aumento da teratogênese em gestantes que fizeram uso de fenotiazinas (clorpromazina, flufenazina e trifluoperazina) e butirofenonas (haloperidol).

Uma revisão identificou apenas 7 estudos envolvendo exposição a APs e desfecho na gestação, e não houve clara associação com nenhuma malformação específica ou com alterações do neurodesenvolvimento aos 4 anos de idade.<sup>33</sup> Há evidências que sugerem associação entre APTs, prematuridade e baixo peso ao nascer. Neonatos expostos a APTs tiveram maior prevalência de nascimentos pré-termo e baixo peso que os expostos aos atípicos. Uso prolongado e altas doses estão associados a tremores, movimentos anormais, dificuldade de sucção e hipertonia (fenotiazinas), hiperatividade e reflexos tendinosos profundos hiperativos (butirofenonas).

Apesar da pouca evidência, a literatura sugere maior segurança na amamentação com APTs quando comparados aos atípicos. A clorpromazina parece ser uma das substâncias com menor excreção no leite materno, assim como o haloperidol, sendo ambos compatíveis com a amamentação.

### **ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS**

Apesar de os estudos que envolvem APAs não sugerirem risco aumentado de teratogênese, mais dados ainda são necessários. Habermann e colaboradores identificaram que os APAs, quando usados no primeiro trimestre, foram associados a malformações maiores, principalmente cardíacas.<sup>34</sup>

Os APAs vêm sendo associados a distúrbios metabólicos, como obesidade, diabetes e dislipidemias. Gestantes que fizeram uso dessas medicações tiveram risco aumentado de ganho de peso, o dobro de chance de desenvolverem diabetes gestacional e aumento na prevalência de parto cesáreo e pré-termo.<sup>35</sup>

Apenas 2 estudos prospectivos avaliaram a associação entre exposição a APs e

desenvolvimento neuropsicomotor. Johnson e colaboradores<sup>36</sup> examinaram lactentes aos 6 meses de idade com história de exposição na gestação a APs e antidepressivos em comparação a controles e encontraram escores mais baixos em um teste de *performance* motora nos expostos a APs. Já um estudo que acompanhou as crianças por um período de até 1 ano de idade sugeriu que as alterações neurodesenvolvimentais decorrentes do uso de APAs na gestação possam ser transitórias. Contudo, outros confundidores podem ser responsáveis por essas alterações, já que as mães do grupo exposto apresentavam outros fatores de risco para desfecho negativo na gestação (gravidez não planejada, menor ingestão de vitaminas e ácido fólico).<sup>37</sup>

Quanto à clozapina, apesar do baixo risco de teratogenicidade (categoria B pela FDA), alguns autores sugerem que a gestação é uma das razões médicas para descontinuação. Uma revisão associou a clozapina ao diabetes gestacional e a complicações no parto (uso de fórceps e cesariana). Nos neonatos, está associada a refluxo gastroesofágico, atraso na peristalse, ausência ou redução na variabilidade cardíaca fetal e convulsões neonatais. A amamentação deve ser desencorajada, devido à alta taxa de excreção no leite materno e aos riscos de eventos graves no neonato.<sup>29</sup>

Dados fornecidos pelo fabricante sobre a olanzapina incluíram 610 pacientes expostas na gestação e não identificaram aumento de complicações obstétricas ou neonatais em relação às taxas conhecidas na população em geral.<sup>38</sup> Entretanto, a olanzapina vem sendo associada a aumento de peso e diabetes gestacional, e há relatos de caso de hipoglicemia no recém-nascido, sugerindo acompanhamento rígido da glicemia e do peso ao longo da gestação. Quanto à amamentação, os dados são contraditórios. Uma revisão desencorajou o uso da olanzapina na amamentação devido ao aumento do risco de ECEs em bebês amamentados.<sup>39</sup> Já a olanzapina e a clorpromazina são consideradas primeira escolha entre os APs, por terem as menores taxas de excreção.<sup>29</sup> Um estudo avaliou dados de mais de 700 pacientes em uso de risperidona na gestação e não encontrou associação com risco aumentado de malformação. Outro estudo descreveu o uso de risperidona na formulação de depósito, havendo ruptura prematura de membranas (36 semanas de gestação), mas não esteve associada a malformações, e o neonato teve desenvolvimento normal. Alguns relatos de caso e uma revisão sistemática sugerem que a risperidona seria segura na amamentação.<sup>40</sup>

Quanto aos demais APAs, as evidências são ainda mais escassas e limitadas basicamente a relatos de casos, cartas ao editor ou estudos de pequeno tamanho amostral. A quetiapina apresentou a menor passagem pela barreira placentária quando comparada a olanzapina, haloperidol e risperidona, sendo sugerida como segura na gestação, porém sem evidências robustas. Outro estudo, entretanto, encontrou altas taxas de sintomas no período pós-natal associadas ao uso intraútero da quetiapina

(25,8%).<sup>34</sup> Da mesma forma, poucos estudos avaliaram seu uso na amamentação, devendo haver cautela. Em modelos animais, a ziprasidona demonstrou risco de teratogenicidade, sendo contraindicada na gestação. Dois relatos de caso associaram o uso de ziprasidona a malformações. Quanto à amamentação, 2 relatos não associaram o uso da substância a efeitos colaterais no recém-nascido. Em modelos animais, o aripiprazol foi associado a teratogenicidade e ao desenvolvimento de toxicidade em doses 3 a 10 vezes maior que a recomendada em humanos. Há alguns relatos de caso sobre o uso do aripiprazol na gestação, a maioria com desfecho favorável, mas, em um deles, há relato de malformação cardíaca. Recentemente, a substância foi associada a alta prevalência de sintomas no período pós-natal (23,5%).<sup>34</sup> Há dois relatos de caso sobre o uso na amamentação que referem baixa concentração no leite materno e ausência de relatos de efeitos colaterais. Uma revisão considerou tanto a ziprasidona quanto o aripiprazol não recomendados na amamentação.<sup>40</sup>

## **EM RESUMO**

Apesar do aumento das evidências que envolvem o uso de APAs na gestação, seu uso permanece controverso. A clozapina deve ser evitada em razão dos riscos de eventos neonatais graves, e o aripiprazol e a ziprasidona, devido ao risco de teratogênese ser desconhecido. Quanto a risperidona, olanzapina e quetiapina, o risco na gestação parece pequeno, porém há relatos de taxas mais altas de eventos neonatais associados ao seu uso do que em relação aos APTs, como o haloperidol e a clorpromazina. O uso de medicamentos de depósito deve ser evitado, devido à dificuldade de controle da dose. Uma coorte mostrou que politerapia está associada a maiores taxas de malformações, devendo ser evitada.<sup>41</sup>

Quanto à lactação, os dados são ainda mais controversos. Todos os APs são excretados no leite materno, mas a clorpromazina e a olanzapina em menores taxas. A olanzapina, porém, tem sido associada a efeitos colaterais no neonato. A dose do medicamento deve ser fracionada para evitar picos de concentração. O neonato deve ser acompanhado para identificação de efeitos adversos.

## **PSICOESTIMULANTES**

O metilfenidato atravessa a barreira placentária, mas seu uso não está associado a aumento do risco de teratogenicidade, sendo classificado como categoria C pela FDA. Houve associação com diminuição do peso gestacional. Alguns relatos de caso associam o metilfenidato a malformações; entretanto, as gestantes faziam uso de outras medicações associadas ao metilfenidato. Uma série de casos com 38 mães que faziam abuso da substância mostrou associação com prematuridade e retardo do

desenvolvimento, e um terço dos recém-nascidos apresentou sintomas de abstinência. Um estudo recente comparou 222 crianças expostas ao metilfenidato com não expostas durante o primeiro trimestre e não encontrou aumento de malformações.<sup>42</sup> Quanto à lactação, a concentração no leite materno é baixa. Em 2 relatos de caso, não houve efeitos adversos nos neonatos, e estes se desenvolveram normalmente.<sup>43</sup> Não há estudos com humanos que estabeleçam segurança do uso da atomoxetina, da dexanfetamina e do modafinil na gestação ou na amamentação.

## EM RESUMO

Existem poucas evidências que asseguram o uso de psicoestimulantes na gestação e na lactação. O metilfenidato é o mais estudado e parece não estar associado a desfechos negativos, mas mais estudos são necessários.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

1. Sempre que possível, evitar o uso de psicofármacos no primeiro trimestre da gestação. Em pacientes com psicopatologia grave ou que incorra em riscos para si ou para outrem, deve-se considerar o uso de psicofármacos após o primeiro trimestre.
2. Se houver indicação de um psicofármaco, deve-se utilizar doses eficazes considerando a resposta prévia do paciente. Deve-se dar preferência aos fármacos com maior segurança em detrimento dos mais recentes e com pouca literatura científica (Tab. 1).

**TABELA 1 ► SEGURANÇA DO USO DE PSICOFÁRMACOS NA GESTAÇÃO E NA LACTAÇÃO**

MEDICAMENTO	PRIMEIRO TRIMESTRE DA GRAVIDEZ	PERÍODO NEONATAL	LACTAÇÃO <sup>30</sup>
<b>Antidepressivos</b>			
ISRSs			
Citalopram	++	++	+
Escitalopram	++	++	+
Fluoxetina	+++	++	+
Fluvoxamina	+	+	+
Paroxetina	++	++	+++
Sertralina	++	++	+++
ADTs	+++	++	++
<b>Outros antidepressivos</b>			



Bupropiona	+	+	+
Desvenlafaxina	+	+	++
Duloxetina	+	+	+
Mirtazapina	+	+	-
Nefazodona	+	+	-
Trazodona	+	+	+
Venlafaxina	+	+	++
IMAOs	-	-	-
<b>Estabilizadores do humor</b>			
AVP	-	-	++
Carbamazepina	-	-	++
Lítio	++	++	-
<b>Outros anticonvulsivantes</b>			
Gabapentina	-	+	+
Lamotrigina	-	+	+
Oxcarbazepina	-	+	+
Pregabalina	-	-	-
Topiramato	-	-	-
<b>BZDs</b>			
Alprazolam	+	+	+
Bromazepam	-	-	-
Clonazepam	-	-	-
Diazepam	-	-	-
Lorazepam	+	+	+
Midazolam	-	+	+
Zolpidem	-	-	++
Zopiclona	+	+	++
<b>APTs</b>			
Clorpromazina	++	++	++
Flufenazina	+	+	-
Haloperidol	+++	+++	++
Levomepromazina	+	+	+
Sulpirida	+	+	-

Trifluoperazina	+	+	-
Tioridazina	-	-	-
<b>APAs</b>			
Aripiprazol	+	-	-
Clozapina	++	-	-
Olanzapina	+++	++	+
Quetiapina	+	+	+
Risperidona	+++	++	+
Ziprasidona	-	-	-
<b>Psicoestimulantes</b>			
Atomoxetina	-	-	SR
Metilfenidato	++	++	++
++++ = Estudos controlados asseguram o uso. +++ = Estudos de caso asseguram o uso. ++ = Relatos de caso asseguram o uso. + = Poucos relatos de caso asseguram o uso. - = Uso deve ser evitado, evidências de dano. SR = Sem referências.			

3. Sempre que possível, preferir a monoterapia, na menor dose possível.
4. Planejar a gestação, sempre que possível, visando ganhar tempo para aconselhamento genético, e avaliar a melhor abordagem psicofarmacológica.
5. Monitorar possíveis malformações congênitas com ultrassonografia entre a 10<sup>a</sup> e a 14<sup>a</sup> semana gestacional e, depois, entre a 18<sup>a</sup> e a 20<sup>a</sup> semana.
6. Monitorar a concentração sérica dos psicofármacos, quando possível, pois doses mais elevadas podem ser necessárias em fases mais avançadas da gestação, devido às alterações fisiológicas da gestante (aumento de líquido corporal, taxa de metabolismo e excreção dos fármacos).
7. Planejar a amamentação ainda no período gestacional.

## REFERÊNCIAS

1. Ward RK, Zamorski MA. Benefits and risks of psychiatric medications during pregnancy. Am Fam Physician. 2002;66(4):629-36. PMID [12201556]
2. Gentile S. Drug treatment for mood disorders in pregnancy. Curr Opin Psychiatry. 2011;24(1):34-40. PMID [21088587]
3. Yonkers KA. Parsing risk for the use of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. Am J Psychiatry. 2009;166(3):268-70. PMID [19255046]
4. Newport DJ, Stowe ZN. Psychopharmacology during pregnancy and lactation. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. Essentials of clinical pharmacology. 3rd ed.

London: American Psychiatric Publishing; 2013. p. 751-88.

5. Berard A, Ramos E, Rey E, Blais L, St-Andre M, Oraichi D. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2007;80(1):18-27. PMID [17187388]
6. Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, Oberlander TF, Dell DL, Stotland N, et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009;31(5):403-13. PMID [19703633]
7. Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, Olsen J, Bech BH. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ*. 2009;339:b3569. PMID [19776103]
8. Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, Cohen LS, Holmes LB, Franklin JM, et al. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med*. 2014;370(25):2397-407. PMID [24941178]
9. Greenough A, Khatriwal B. Pulmonary hypertension in the newborn. *Paediatr Respir Rev*. 2005;6(2):111-6. PMID [15911456]
10. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*. 2006;354(6):579-87. PMID [16467545]
11. Kallen B, Olausson PO. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(8):801-6. PMID [18314924]
12. Andrade SE, McPhillips H, Loren D, Raebel MA, Lane K, Livingston J, et al. Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(3):246-52. PMID [19148882]
13. Way CM. Safety of newer antidepressants in pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2007;27(4):546-52. PMID [17381382]
14. Nakhai-Pour HR, Broy P, Berard A. Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ*. 2010;182(10):1031-7. PMID [20513781]
15. Kjaersgaard MI, Parner ET, Vestergaard M, Sorensen MJ, Olsen J, Christensen J, et al. Prenatal antidepressant exposure and risk of spontaneous abortion: a population-based study. *PLoS One*. 2013;8(8):e72095. PMID [24015208]
16. Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Aghajanian J, Hertzman C. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data.

Arch Gen Psychiatry. 2006;63(8):898-906. PMID [16894066]

17. Viguera AC, Cohen LS. The course and management of bipolar disorder during pregnancy. Psychopharmacol Bull. 1998;34(3):339-46. PMID [9803767]

18. Gentile S. Prophylactic treatment of bipolar disorder in pregnancy and breastfeeding: focus on emerging mood stabilizers. Bipolar Disord. 2006;8(3):207-20. PMID [16696822]

19. Veiby G, Daltveit AK, Schjolberg S, Stoltenberg C, Oyen AS, Vollset SE, et al. Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study. Epilepsia. 2013;54(8):1462-72. PMID [23865818]

20. Frayne J, Nguyen T, Allen S, Rampono J. Motherhood and mental illness: part 1 – toward a general understanding. Aust Fam Physician. 2009;38(8):594-600. PMID [19893781]

21. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. Lancet Neurol. 2013;12(3):244-52. PMID [23352199]

22. Grover S, Avasthi A, Sharma Y. Psychotropics in pregnancy: weighing the risks. Indian J Med Res. 2006;123(4):497-512. PMID [16783040]

23. Viguera AC, Cohen LS, Baldessarini RJ, Nonacs R. Managing bipolar disorder during pregnancy: weighing the risks and benefits. Can J Psychiatry. 2002;47(5):426-36. PMID [12085677]

24. Viguera AC, Cohen LS, Bouffard S, Whitfield TH, Baldessarini RJ. Reproductive decisions by women with bipolar disorder after prepregnancy psychiatric consultation. Am J Psychiatry. 2002;159(12):2102-4. PMID [12450965]

25. Schou M. Lithium treatment during pregnancy, delivery, and lactation: an update. J Clin Psychiatry. 1990;51(10):410-3. PMID [2211538]

26. Pinelli JM, Symington AJ, Cunningham KA, Paes BA. Case report and review of the perinatal implications of maternal lithium use. Am J Obstet Gynecol. 2002;187(1):245-9. PMID [12114921]

27. Ernst CL, Goldberg JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. J Clin Psychiatry. 2002;63 Suppl 4:42-55. PMID [11913676]

28. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics. 1994;93(1):137-50. PMID [8265310]

29. Fortinguerra F, Clavenna A, Bonati M. Psychotropic drug use during breastfeeding:

a review of the evidence. *Pediatrics*. 2009;124(4):e547-56. PMID [19736267]

30. Davanzo R, Dal Bo S, Bua J, Copertino M, Zanelli E, Matarazzo L. Antiepileptic drugs and breastfeeding. *Ital J Pediatr*. 2013;39:50. PMID [23985170]

31. Cohen LS, Rosenbaum JF. Psychotropic drug use during pregnancy: weighing the risks. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 2:18-28. PMID [9559756]

32. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry*. 1996;153(5):592-606. PMID [8615404]

33. Galbally M, Roberts M, Buist A. Mood stabilizers in pregnancy: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010;44(11):967-77. PMID [21034180]

34. Habermann F, Fritzsche J, Fuhlbruck F, Wacker E, Allignol A, Weber-Schoendorfer C, et al. Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome: a prospective, cohort study. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(4):453-62. PMID [23764684]

35. Oyeboode F, Rastogi A, Berrisford G, Coccia F. Psychotropics in pregnancy: safety and other considerations. *Pharmacol Ther*. 2012;135(1):71-7. PMID [22483705]

36. Johnson KC, LaPrairie JL, Brennan PA, Stowe ZN, Newport DJ. Prenatal antipsychotic exposure and neuromotor performance during infancy. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(8):787-94. PMID [22474072]

37. Peng M, Gao K, Ding Y, Ou J, Calabrese JR, Wu R, et al. Effects of prenatal exposure to atypical antipsychotics on postnatal development and growth of infants: a case-controlled, prospective study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;228(4):577-84. PMID [23559219]

38. Brunner E, Falk DM, Jones M, Dey DK, Shatapathy CC. Olanzapine in pregnancy and breastfeeding: a review of data from global safety surveillance. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2013;14:38. PMID [23902726]

39. Gentile S. Infant safety with antipsychotic therapy in breast-feeding: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(4):666-73. PMID [18370569]

40. Klinger G, Stahl B, Fusar-Poli P, Merlob P. Antipsychotic drugs and breastfeeding. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013;10(3):308-17. PMID [23724438]

41. Sadowski A, Todorow M, Yazdani Brojeni P, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcomes following maternal exposure to second-generation antipsychotics given with other psychotropic drugs: a cohort study. *BMJ Open*. 2013;3(7). PMID [23852139]

42. Pottegard A, Hallas J, Andersen JT, Lokkegaard EC, Dideriksen D, Aagaard L, et al. First-trimester exposure to methylphenidate: a population-based cohort study. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(1):e88-93. PMID [24502866]

43. Bolea-Alamanac BM, Green A, Verma G, Maxwell P, Davies SJ. Methylphenidate use in pregnancy and lactation: a systematic review of evidence. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(1):96-101. PMID [23593966]



# PSICOFÁRMACOS NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA

- ▶ **LUCIANO ISOLAN**
- ▶ **CHRISTIAN KIELING**
- ▶ **CRISTIAN PATRICK ZENI**
- ▶ **TATIANA VALVERDE DA CONCEIÇÃO**
- ▶ **THIAGO GATTI PIANCA**

A psicofarmacoterapia desempenha um papel fundamental no tratamento de crianças e adolescentes com transtornos psiquiátricos. É importante salientar que a avaliação, com vistas a um tratamento farmacológico, deve conduzir preferencialmente a um diagnóstico ou à identificação e à quantificação de sintomas-alvo, os quais devem ser suficientemente graves para interferir de forma significativa no funcionamento da criança ou do adolescente.

Para o estabelecimento de um diagnóstico psiquiátrico em crianças e adolescentes, é fundamental levar em consideração a faixa etária do paciente e compreender bem as fases de desenvolvimento e o que é considerado normal dentro de cada uma delas. Antes de se iniciar uma medicação, deve-se obter a história clínica completa e descartar fatores físicos que possam estar contribuindo para a sintomatologia psiquiátrica.<sup>1</sup> Para isso, recomenda-se, quando indicado, a obtenção de exames laboratoriais, como hemograma completo, ureia, creatinina, sódio, potássio, cálcio, fosfato, testes de função hepática e de tireoide, perfil lipídico, glicemia e teste de gravidez. Um ECG basal deve ser obtido antes da administração de ADTs e lítio, pois estes podem causar alterações cardíológicas. O EEG está indicado em casos selecionados (pacientes com epilepsia ou de alto risco para epilepsia) ao se usar APs, antidepressivos e lítio, pois estes podem baixar o limiar convulsivo.

Em geral, recomenda-se que seja escolhida inicialmente uma medicação aprovada pela FDA para a idade, o diagnóstico e os sintomas-alvo do paciente. Quando isso não é possível, podem ser usadas outras substâncias não aprovadas, mas que tenham eficácia clínica igual ou maior, apresentem mais segurança ou sejam utilizadas regularmente na infância e na adolescência.

Em relação à posologia, recomenda-se o uso inicial de doses baixas. O aumento da dose deve continuar até que um dos seguintes eventos ocorra: a) diminuição satisfatória dos sintomas; b) alcance do limite superior da dosagem recomendada; c) observação de efeitos colaterais que impossibilitem aumento da dose; ou d) após melhora mensurável dos sintomas-alvo, a ocorrência de platô na melhora ou piora nos sintomas com aumentos adicionais da dose.

Levando-se em consideração essas peculiaridades, o objetivo deste capítulo é descrever o tratamento psicofarmacológico dos principais transtornos psiquiátricos na infância e na adolescência, com base nas evidências disponíveis de eficácia até o momento. Ao fim do capítulo, a Tabela 1 apresenta os principais psicofármacos utilizados nessa faixa etária, com suas respectivas dosagens e eventos adversos mais frequentes.

**TABELA 1 ► PSICOFÁRMACOS UTILIZADOS NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA, DOSES E EVENTOS ADVERSO**

CLASSE	NOME	DOSE	EVENTOS ADVERSOS
APTs	Haloperidol	Crianças: 1-4 mg/dia Adolescentes: 2-10 mg/dia	ECEs, rigidez muscular, sedação
	Tioridazina	Crianças: 100-250 mg/dia Adolescentes: 225-325 mg/dia	Alterações no ECG, rigidez muscular, SEPs, hipotensão postural, fotossensibilidade
	Clorpromazina	Crianças: 150-200 mg/dia Adolescentes: 225-375 mg/dia	Sedação, hipotensão postural, ganho de peso
APAs	Risperidona	Crianças: 1-2 mg/dia Adolescentes: 2,5-4 mg/dia	Ganho de peso, hiperprolactinemia
	Clozapina	Crianças: 100-350 mg/dia Adolescentes: 225-450 mg/dia	Agranulocitose, sedação, enurese, ganho de peso, convulsões
	Quetiapina	Crianças: 150-400 mg/dia Adolescentes: 250-550 mg/dia	Sedação, ganho de peso
	Paliperidona	Crianças e adolescentes: 3-6 mg/dia	Ganho de peso, hiperprolactinemia
	Olanzapina	Crianças: 5-10 mg/dia Adolescentes: 10-15 mg/dia	Ganho de peso, alterações metabólicas
	Ziprasidona	Crianças: 40-100 mg/dia Adolescentes: 80-140 mg/dia	Alterações no ECG, sedação



	Aripiprazol	Crianças: 5-15 mg/dia Adolescentes: 10-20 mg/dia	Sonolência, tremor
ISRSs	Fluoxetina	4-40 mg (até 80 mg para autismo)	Sedação, sonolência, insônia, desorientação, cefaleia, boca seca, hipotensão, distúrbios gastrintestinais, disfunção sexual, ganho de peso
	Paroxetina	Crianças: 5-40 mg Adolescentes: 12,5-50 mg	Sedação, sonolência, insônia, hipomania/excitação, desorientação, cefaleia, boca seca, constipação, sudorese, tremores, hipotensão, ganho de peso, distúrbios sexuais
	Sertralina	50-200 mg	
	Citalopram	10-40 mg	
	Escitalopram	2,5-20 mg	
	Fluvoxamina	25-300 mg	
ADTs	Imipramina	10-250 mg (máx. 2,5 mg/kg/dia para depressão, ou 5 mg/kg/dia para TDAH)	Sedação, sonolência, insônia, hipomania, fadiga, boca seca, visão borrada, cefaleia, constipação, retenção urinária, sudorese, tremores, hipotensão, alteração no ECG, taquicardia/palpitações, ganho de peso, distúrbios sexuais
	Amitriptilina	10-200 mg (máx. 1,5 mg/kg/dia)	Sedação, sonolência, desorientação, fadiga, boca seca, cefaleia, visão borrada, constipação, sudorese, tremores, hipotensão, alteração no ECG, taquicardia/palpitações, ganho de peso
	Clomipramina	3-5 mg/kg/dia	Sedação, sonolência, insônia, fadiga, boca seca, visão borrada, cefaleia, constipação, retenção urinária, sudorese, tremores, hipotensão, alteração no ECG, taquicardia/palpitações, ganho de peso, distúrbios sexuais
Outros antidepressivos	Bupropiona	3-6 mg/kg/dia	Insônia, hipomania, cefaleia, sonolência, desorientação, boca seca, visão borrada, sudorese, tremores, dermatites
	Venlafaxina	Crianças: 12,5-37,5 mg Adolescentes: 25-225 mg	Sedação, sonolência, insônia, hipomania, desorientação, cefaleia, boca seca, constipação, sudorese, hipotensão, distúrbios gastrintestinais, distúrbios sexuais
	Trazodona	1-2 mg/kg/dia	Sedação, sonolência, fadiga, cefaleia, boca seca, constipação, visão borrada, hipotensão, alteração no ECG, ganho de peso
	Mirtazapina	15-45 mg	Sedação, sonolência, insônia, hipomania, desorientação, cefaleia, boca seca, constipação, sudorese, hipotensão, distúrbios gastrintestinais, distúrbios sexuais, ganho de peso
Estabilizadores do humor	Lítio	Iniciar com 300 mg para testar a tolerância e, após, aumentar as doses em 150/300 mg por vez, monitorando níveis plasmáticos e efeito terapêutico	Sedação, sonolência, memória prejudicada, fraqueza, fadiga, tremores, alterações no ECG, náuseas/vômitos, diarreia, aumento de peso, alopecia, distúrbios menstruais, hipotireoidismo, poliúria, <i>rash</i> cutâneo,

			leucocitose
	AVP	Crianças: 1.000-1.200 mg/dia Adolescentes: 1.000-2.500 mg/dia Iniciar com 125/250 mg e aumentar 125/250 mg até a dose terapêutica ou paraefeitos	Sedação, sonolência, fraqueza, fadiga, tontura, tremores, diplopia, parestesias, visão borrada, náusea/vômitos, diarreia, ganho de peso, alopecia, distúrbios menstruais, SOP, trombocitopenia
	Carbamazepina	Crianças: 200-600 mg Adolescentes: 300-1.200 mg	Sedação, fraqueza, fadiga, descoordenação, tontura, tremores, diplopia, visão borrada, alterações no ECG, diarreia, ganho de peso, alopecia, distúrbios menstruais, SOP, <i>rash</i> cutâneo, leucopenia transitória, trombocitopenia, aumento das enzimas hepáticas
	Oxcarbazepina	< 20 kg: 600-900 mg 21-30 kg: 900-1.200 31-40 kg: 1.200-1.500 41-45 kg: 1.200-1.500 46-55 kg: 1.200-1.800 56-65 kg: 1.200-2.100 > 66 kg: 1.500-2.100	Sedação, sonolência, cefaleia, fraqueza, fadiga, insônia, descoordenação, tontura, ataxia, tremores, diplopia, náuseas/vômitos, <i>rash</i> cutâneo
	Topiramato	< 12 a: 5-9 mg/kg/dia > 12 a: 400 mg/dia	Sedação, sonolência, fraqueza, fadiga, insônia, agitação, tontura, ataxia, tremores, parestesias, diplopia, visão borrada, perda de peso
Estimulantes	Metilfenidato	5-60 mg/dia ou 0,25-1 mg/kg/dia (em doses divididas) Apresentações de ação prolongada têm dosagem semelhante, porém com 1 tomada ao dia apenas	Nervosismo, ansiedade, insônia, inquietude, ativação, irritabilidade, cefaleia, sonolência, depressão rebote, exacerbação de psicose ou mania, tiques, perda de apetite, taquicardia, aumento da PA, boca seca, visão borrada, atraso do crescimento
	Lisdexanfetamina	Iniciar com 30 mg/dia, podendo aumentar em incrementos de 20 até 70 mg/dia	Irritabilidade, diminuição do apetite, insônia, boca seca, náuseas, vômitos, dor abdominal, tiques, tontura e erupção cutânea, atraso do crescimento
Anti-hipertensivos	Clonidina	3-10 µg/kg/dia (0,05-0,4 mg/dia) em 1 ou mais doses por dia	Sedação (comum no início), menos frequentemente ansiedade, irritabilidade, déficit de memória, cefaleia, boca seca, hipotensão, hipertensão rebote no caso de cessação abrupta
	Guanfacina	0,5-3 mg/dia em 2 tomadas (0,03-0,1 mg/kg/dia) em até 2-3 tomadas ao dia	Sedação, hipotensão e bradicardia são comuns. Cefaleia, dor de estômago, insônia, fadiga, irritabilidade e diminuição do apetite podem ocorrer. Caso relatado de indução de mania.
Outros	Atomoxetina	Inicia-se com 0,5 mg/kg/dia, aumento gradual até 1,2 mg/kg/dia em 1 ou duas 2 ao dia; não exceder 4 mg/kg/dia ou 100 mg/dia para crianças e adolescentes até 70 kg. Para aqueles com mais de 70 kg, inicia-se com 40 mg/dia e também pode-se aumentar até 100 mg/dia.	Insônia, tontura, fadiga, cefaleia, labilidade emocional e, menos frequentemente, sonolência, irritabilidade, depressão, tremores. Leve aumento da PA no início do tratamento, taquicardia, boca seca, constipação, retenção urinária, midríase, disfunção sexual, rinite, prurido e alguns casos de aumento de enzimas hepáticas.
BZDs	Clonazepam	< 30 kg: iniciar com 0,01-0,03 mg/kg/dia em 2-3 doses.	Sedação, sonolência, dificuldades cognitivas e de memória, amnésia anterógrada, agitação

		Adolescentes: iniciar com 0,5-1 mg/dia, até no máximo 3 mg/dia.	paradoxal, confusão, depressão, cefaleia, fraqueza muscular, ataxia, fala arrastada
	Diazepam	1-2,5 mg 3-4x/dia	

## TRANSTORNOS DEPRESSIVOS

Em torno de 1 a 3% das crianças apresentarão um episódio depressivo maior, sendo que a prevalência aumenta durante a adolescência para cerca de 8%.<sup>1</sup> O TDM nessa faixa etária é uma condição frequentemente crônica e recorrente e está associada a prejuízos funcionais significativos. Além disso, apresenta alta taxa de comorbidades com abuso de substâncias, transtornos de ansiedade, transtornos disruptivos e RS.<sup>1</sup>

O principal grupo de fármacos antidepressivos utilizados na população pediátrica é o dos ISRSs. Atualmente, os únicos fármacos aprovados pela FDA para o tratamento de TDM na população pediátrica são a fluoxetina (a partir dos 8 anos de idade) e o escitalopram (a partir dos 12 anos). Outros ISRSs empregados na prática clínica são a sertralina e a fluvoxamina, sobretudo em casos de comorbidades com transtornos de ansiedade. A paroxetina é menos utilizada na população mais jovem, pois demonstrou pouca evidência de superioridade sobre o uso de placebo.<sup>2</sup> O uso de ADTs não encontra embasamento na literatura, como demonstrado em uma metanálise que incluiu 14 ECRs e não identificou benefício na comparação com placebo.<sup>3</sup>

De modo geral, crianças e adolescentes parecem apresentar um padrão de resposta diferente do observado em adultos no que diz respeito a antidepressivos – tanto em termos de eficácia quanto em relação a efeitos adversos. Entretanto, exceto pelo emprego de dosagens iniciais mais baixas para evitar efeitos colaterais, o uso de antidepressivos em crianças e adolescentes geralmente segue as mesmas doses utilizadas em adultos. Exceto a fluoxetina, que apresenta uma meia-vida entre 24 e 72 horas em crianças, outros antidepressivos têm meias-vidas mais curtas (entre 14 e 16 horas), o que sugere atenção e cuidado especial para sintomas de retirada, sobretudo quando utilizados em doses mais elevadas ou a medicação for interrompida. Recomenda-se, ainda, nesses casos, a administração em 2 tomadas diárias.

Uma metanálise que avaliou o uso de diversos ISRSs, venlafaxina, mirtazapina e nefazodona em 13 ECRs, totalizando 2.910 participantes, evidenciou que os antidepressivos foram eficazes no tratamento do TDM em crianças e adolescentes.<sup>4</sup> Houve resposta significativa de 61% nos pacientes tratados com fármacos ativos em comparação com 50% entre aqueles que receberam placebo (NNT = 10). Chama a atenção nesse estudo a elevada taxa de repostas pelo grupo de pacientes que recebeu placebo. Dados específicos para a fluoxetina sugerem um NNT = 5, o que

possivelmente está associado à maior meia-vida do fármaco (menor repercussão em casos de baixa adesão) e à qualidade do desenho dos estudos que avaliaram esse medicamento.

De fato, analisando-se os 10 estudos da metanálise citada para os quais havia resultados agrupados de acordo com a idade, verificou-se que a resposta aos antidepressivos foi significativa em adolescentes (62% vs. 49%), mas não em crianças (65% vs. 58%), talvez devido à alta resposta ao placebo nessa faixa etária. Nessa metanálise, o único antidepressivo que demonstrou eficácia tanto em crianças quanto em adolescentes foi a fluoxetina.<sup>4</sup>

## ANTIDEPRESSIVOS E SUICIDALIDADE

Em 2004, a FDA tomou a decisão de incluir uma tarja preta alertando acerca do RS associado ao uso de antidepressivos entre indivíduos com menos de 25 anos de idade. Tal iniciativa foi tomada após uma metanálise, que envolveu mais de 4.400 crianças e adolescentes, sugerir um risco maior de eventos adversos de ideação ou comportamento suicida durante os primeiros meses de tratamento com antidepressivos. O risco desses eventos foi de 4% com fármacos ativos na comparação com 2% no grupo placebo. Posteriormente, outra metanálise incluindo mais 7 ensaios não avaliados na revisão inicial verificou aumento no risco de comportamento/pensamentos suicidas de 2,5% no grupo que usou antidepressivos e de 1,7% no grupo que recebeu placebo.<sup>4</sup>

Com base no fato de que o NNT para o tratamento dos transtornos depressivos nessa faixa etária é de pelo menos 10, e o NNH é de 112, concluiu-se que os benefícios associados ao uso dos antidepressivos superariam seus potenciais riscos. Entretanto, a comparação entre melhora clínica, de um lado, e suicidalidade, de outro, pode não ser tão fácil. Outra forma de analisar os benefícios e os riscos do uso de antidepressivos busca avaliar o impacto sobre a frequência de suicídios completos. Utilizando-se dados do maior ensaio clínico em depressão na adolescência e de taxas populacionais de suicídio, estima-se que o NNT e o NNH para o desfecho mortalidade por suicídio com o uso de fluoxetina seriam de 561 e 538, respectivamente.<sup>5</sup> Assim, pode-se argumentar que antidepressivos produzem benefícios e riscos mínimos no que diz respeito a suicídios completos.

Além disso, dados ecológicos sugerem que, no ano seguinte à inclusão da advertência da FDA, o número de prescrições de ISRSs nos EUA caiu, e as taxas de suicídio aumentaram pela primeira vez após 10 anos de queda ou estabilidade. Outros dados indicam que a redução nas prescrições de antidepressivos pode estar associada a aumento na taxa de intoxicações (consideradas uma medida indireta de suicidalidade)

entre jovens.<sup>6</sup> Um estudo populacional de toxicologia forense que avaliou casos de suicídio completo entre jovens de 10 a 19 anos de idade identificou aumento nas taxas de suicídio após a advertência da FDA, mas menor uso de antidepressivos entre tais indivíduos tanto a partir de dados de prescrição quanto de identificação de substâncias *post mortem*.<sup>7</sup>

Também recentemente, uma análise baseada em dados de serviços de saúde sugeriu que o risco de autolesões era 2 vezes maior entre pacientes com menos de 24 anos de idade para os quais doses altas de antidepressivos eram prescritas.<sup>8</sup> De todo modo, o uso de ISRSs em crianças e adolescentes deve ser cauteloso, atentando-se para o surgimento de pensamentos ou comportamentos suicidas e de mudanças inesperadas de comportamento, como insônia, agitação e retraimento social. Conhecimento acerca das características de tais eventos e atitude ativa buscando mitigar fatores predisponentes devem fazer parte de toda estratégia terapêutica. Eventos suicidas tendem a acontecer mais no início do tratamento (3-5 semanas) e entre aqueles que não respondem aos fármacos, tendo como preditores alta ideação suicida no início do tratamento, maior gravidade do quadro, conflitos familiares e uso de álcool e/ou drogas.

## **TRANSTORNO DISRUPTIVO DA DESREGULAÇÃO DO HUMOR**

O TDDH é um diagnóstico que foi introduzido na seção de Transtornos Depressivos do DSM-5. A principal característica desse transtorno é a irritabilidade crônica associada a explosões de raiva frequentes. Os sintomas precisam ter começado antes dos 10 anos, e o diagnóstico não pode ser feito antes dos 6 ou começar depois dos 18 anos. Os dados de prevalência não são claros até o momento, mas se acredita que, com base nas prevalências de irritabilidades crônica e grave, estejam em torno de 2 a 5%. Estudos de seguimento demonstraram que as taxas de conversão de irritabilidade crônica e grave para TB são muito baixas. Observou-se que tal condição está associada, principalmente, ao desenvolvimento de transtornos depressivos unipolares e/ou ansiedade na vida adulta.<sup>9</sup>

Até o momento, não há estudos farmacológicos sobre o tratamento de pacientes com diagnóstico formal de TDDH. Porém, alguns estudos foram realizados com pacientes com quadros de irritabilidade crônica, não episódica, associados a sintomas de hipervigilância, síndrome denominada de desregulação grave do humor (DGH). Um ensaio clínico não demonstrou diferenças significativas entre o lítio e placebo no tratamento da DGH em crianças e adolescentes.<sup>10</sup> mas, em um ensaio aberto, a risperidona se mostrou eficaz na redução da irritabilidade em crianças e adolescentes com DGH.<sup>11</sup> O uso de estimulantes, como o metilfenidato, também tem-se mostrado

eficaz no tratamento do TDAH associado a sintomas de irritabilidade crônica e grave.<sup>12</sup> Tendo em vista a associação entre o TDDH com o desenvolvimento de transtornos depressivos na vida adulta, os antidepressivos podem se constituir em uma escolha racional no tratamento do TDDH. Porém, até o momento, ainda não há estudos avaliando o uso de antidepressivos no tratamento do TDDH.

## **RECOMENDAÇÕES**

Crianças e adolescentes com quadros depressivos moderados ou graves podem se beneficiar do uso de antidepressivos, em especial fluoxetina, para crianças, e fluoxetina e escitalopram, para adolescentes. Há estudos com resultados positivos com outros antidepressivos, mas há necessidade de mais evidências para seu uso. O risco de aumento da suicidalidade (pensamentos e ações suicidas) é pequeno se comparado ao benefício do tratamento com os antidepressivos ou com as complicações que podem decorrer do quadro não tratado. O uso de ISRSs e de outros antidepressivos pode ser prescrito nessa faixa etária, porém o médico deve estar ciente dos riscos associados a essa classe de medicamentos, principalmente no início do tratamento. O TDDH é um diagnóstico muito recente e com carência de estudos, mas, até o momento, há algumas evidências iniciais que sugerem o uso de risperidona ou de metilfenidato quando esse diagnóstico está associado ao TDAH. Tendo em vista que diversos estudos apontam para a associação do TDDH com transtornos depressivos ao longo do desenvolvimento, a utilização de antidepressivos também pode se mostrar uma opção potencialmente eficaz.

## **TRANSTORNO BIPOLAR**

Na última década, tem-se observado um crescente número de estudos abordando o TB de início na infância e na adolescência. O quadro de início em idade precoce apresenta-se com episódios menos delimitados, menor recuperação interepisódica e alta taxa de comorbidade com outros transtornos mentais quando comparado ao quadro de início na vida adulta.<sup>13</sup> O TB apresenta uma prevalência nessa faixa etária em torno de 0,7%, e está associado a significativo prejuízo na vida e no desenvolvimento desses pacientes e de suas famílias.<sup>13</sup>

O tratamento farmacológico é fundamental em crianças e adolescentes com esse transtorno. No momento, não se pode mais dizer que os estudos são escassos, mas ainda há muito por evoluir em termos de estudos duplos-cegos, randomizados e controlados por placebo.

## MANIA E EPISÓDIOS MISTOS

Até o momento, 5 medicamentos são aprovados pela FDA para o tratamento de estados maníacos ou mistos: lítio, para adolescentes acima de 12 anos; risperidona, aripiprazol e quetiapina, para crianças acima de 10 anos; e olanzapina, para adolescentes acima de 13 anos.

O lítio é o medicamento utilizado há mais tempo no tratamento do TB na infância e na adolescência. Surpreendentemente, há apenas um ECR que demonstra sua eficácia, e suas principais evidências vêm de estudos realizados com adultos. O AVP já se demonstrou eficaz em vários estudos abertos e em comparações com lítio e carbamazepina,<sup>14</sup> mas um estudo randomizado duplo-cego controlado com placebo demonstrou não haver diferença significativa entre o grupo que utilizou AVP e o grupo que recebeu placebo.<sup>15</sup> Até o momento, não foram realizados estudos duplos-cegos com carbamazepina em crianças e adolescentes com TB, e sua utilização também se deve a ensaios abertos e aos resultados dos estudos com adultos. Quanto à oxcarbazepina, um estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo demonstrou não haver diferença significativa entre o grupo de tratamento e o grupo que recebeu placebo.<sup>16</sup> O topiramato também já foi estudado, mas o único estudo duplo-cego realizado foi interrompido prematuramente devido à ausência de resposta em um estudo concomitante com adultos. Um ensaio aberto demonstrou que o topiramato foi eficaz na perda de peso decorrente do uso de estabilizadores do humor ou APs em crianças e adolescentes com TB.<sup>17</sup>

Os APAs vêm sendo cada vez mais utilizados no tratamento do TB na infância e na adolescência por causa das evidências recentes de sua eficácia na melhora dos sintomas maníacos/mistos. Há estudos randomizados, duplos-cegos e controlados com placebo demonstrando a eficácia de risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona e aripiprazol.<sup>18</sup>

Há poucos estudos que comparam medicações no tratamento do TB em crianças e adolescentes. Um estudo que verificou pacientes com TB que receberam risperidona tiveram uma resposta maior em comparação aos que usaram lítio ou divalproato. Não houve diferenças significativas entre o lítio e o divalproato. Entretanto, a risperidona esteve associada a mais eventos adversos, principalmente ganho de peso. Tais achados são corroborados por metanálises que sugerem que os APAs possam ser mais eficazes do que os estabilizadores do humor na redução dos sintomas maníacos, porém estão associados a mais alterações metabólicas.<sup>18</sup> Eventos adversos como ganho de peso, alterações metabólicas e da função hepática, problemas de condução cardíaca e hiperprolactinemia devem ser monitorados em pacientes que utilizam essa classe de



fármacos.

## DEPRESSÃO BIPOLAR

Diferentemente da população adulta, há poucos estudos que avaliam a resposta ao tratamento da depressão bipolar em crianças e adolescentes,<sup>18</sup> e a maior parte deles é baseada em relatos de caso e estudos abertos. ECRs demonstraram que a quetiapina não foi superior ao placebo na melhora dos sintomas depressivos nessa população.<sup>20,21</sup> Estudos abertos com tamanhos de amostra pequenos referiram a eficácia do lítio<sup>22</sup> e da lamotrigina<sup>23</sup> em adolescentes com depressão bipolar. Não há ensaios controlados da ECT ou da EMTr para o TB de início precoce.

## RECOMENDAÇÕES

Nos últimos anos, diversos estudos têm evidenciado o papel dos estabilizadores do humor tradicionais e, principalmente, dos APAs no tratamento farmacológico do TB na infância e na adolescência. Porém, a maioria dos estudos tem focado o tratamento da mania aguda, e ainda são necessários mais estudos de maior rigor metodológico para melhor definição da conduta, em especial para os quadros mistos e depressivos e para o tratamento de manutenção nessa faixa etária.

## TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Os transtornos de ansiedade estão entre os transtornos psiquiátricos mais predominantes na infância e na adolescência, com prevalências que variam entre 6 e 20%, e estão associados a importantes prejuízos sociais, acadêmicos e na qualidade de vida.<sup>24</sup>

Entretanto, apesar de suas altas prevalências e prejuízos associados, tais transtornos, em geral, permanecem subdiagnosticados e subtratados. A identificação precoce e o tratamento eficaz desses transtornos nessa faixa etária podem reduzir o impacto da ansiedade nos funcionamentos social e acadêmico, bem como o desenvolvimento de outros transtornos de ansiedade e de outros transtornos psiquiátricos, como TDM, na vida adulta.<sup>24</sup>

Os estudos farmacológicos, de forma geral, costumavam avaliar os transtornos de ansiedade na infância e na adolescência em 4 categorias: 1) TOC; 2) transtornos de ansiedade não TOC, que incluem TAG, fobia social e transtorno de ansiedade de separação; 3) TP; e 4) TEPT.

Obs.: No DSM-5, o TOC deixou de fazer parte dos “Transtornos de Ansiedade” e faz



parte do grupo “Transtorno Obsessivo-compulsivo e Transtornos Relacionados”. O TEPT também deixou de fazer parte dos “Transtornos de Ansiedade” e faz parte do grupo dos “Transtornos Relacionados a Trauma e a Estressores”.

## **TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO**

Diversos estudos evidenciam a eficácia da clomipramina e dos ISRSs no tratamento do TOC nessa faixa etária.

A clomipramina, um ADT, foi a primeira substância a ser avaliada sistematicamente e a ser aprovada pela FDA para o tratamento do TOC pediátrico. Três ECRs demonstraram que esse agente foi eficaz e, geralmente, bem tolerado no tratamento dessa condição.<sup>25</sup> Devido ao seu perfil de eventos adversos anticolinérgicos e anti-histamínicos, a clomipramina não é considerada primeira escolha no tratamento do TOC e deve ser utilizada, de preferência, em pacientes com eventos adversos intoleráveis ou em casos de refratariedade aos ISRSs.<sup>25</sup>

Os ISRSs, como fluoxetina, sertralina, paroxetina e fluvoxamina, mostraram-se eficazes no tratamento do TOC pediátrico. Três dessas substâncias são aprovadas pela FDA para o tratamento dessa condição: sertralina (acima dos 6 anos), fluoxetina (acima dos 7 anos) e fluvoxamina (acima dos 8 anos).

Uma metanálise que avaliou 12 ECRs realizados com 1.044 crianças e adolescentes verificou que os ISRSs (sertralina, fluoxetina, paroxetina e fluvoxamina) e a clomipramina foram superiores ao placebo e obtiveram tamanhos de efeito moderados no tratamento do TOC.<sup>26</sup> Esse mesmo estudo observou que não houve diferenças significativas entre os ISRSs entre si, porém a clomipramina mostrou-se superior quando comparada individualmente com cada um dos ISRSs.<sup>26</sup> De qualquer forma, devido a sua eficácia e seu perfil de tolerabilidade, os ISRSs ainda são considerados a primeira escolha no tratamento do TOC em crianças e adolescentes.

Estudos que comparam intervenções farmacológicas entre si são escassos. Um ECR comparou a fluoxetina com o citalopram em crianças e adolescentes com TOC e não encontrou diferenças significativas quando à eficácia ou à tolerabilidade entre ambos os fármacos.<sup>27</sup> Há poucos estudos que compararam medicação com psicoterapia ou com psicoterapia associada a medicamento. Um ECR multicêntrico, de 12 semanas de duração, comparou a eficácia da sertralina, da TCC, da combinação da sertralina com TCC e do placebo no tratamento de 112 crianças e adolescentes com TOC.

Ao fim do estudo, observou-se que os 3 tratamentos ativos foram significativamente superiores ao placebo. Comparações entre os tratamentos ativos demonstraram que o

grupo combinado foi superior tanto ao grupo da sertralina quanto ao da TCC, sendo que estes últimos não diferiram entre si.<sup>28</sup> Uma recente metanálise que comparou diferentes abordagens no tratamento do TOC pediátrico verificou que todas as intervenções são superiores ao placebo na redução dos sintomas obsessivo-compulsivos, porém com tamanhos de efeito diferentes (TE: 0,745 para tratamento farmacológico; TE: 1,203 para TCC; TE: 1,704 para tratamento combinado).<sup>29</sup>

## TRANSTORNOS DE ANSIEDADE NÃO TOC

O TAG, a fobia social e o transtorno de ansiedade de separação têm elevadas taxas de comorbidades entre si e são tratados com classes medicamentosas similares. Dessa forma, vários estudos avaliam esses transtornos em conjunto, sob a denominação de transtornos de ansiedade não TOC. Ao contrário do TOC, não há nenhum medicamento aprovado pela FDA para o tratamento dos transtornos de ansiedade não TOC na infância e na adolescência. Apesar disso, diversos estudos com BZDs, ADTs, ISRSs e outras classes de fármacos têm sido realizados acerca do tratamento desses transtornos.

Os BZDs têm sido utilizados no tratamento dos transtornos de ansiedade na infância, principalmente no início do tratamento, por curtos períodos e associados com outros medicamentos. Porém, os estudos com tais medicamentos, muitas vezes, têm demonstrado resultados controversos. Além disso, os BZDs podem estar associados a diversos eventos adversos, como déficit cognitivo, sedação, desinibição comportamental, abuso e dependência.<sup>25</sup>

Os estudos que avaliaram o uso dos ADTs em crianças e adolescentes com transtornos de ansiedade não TOC demonstram resultados conflitantes. Além disso, desde a introdução dos ISRSs, tais medicamentos vêm sendo cada vez menos utilizados, devido a seu perfil de tolerabilidade, necessidade de monitoramento cardíaco e possível letalidade em *overdose*.<sup>25</sup>

Os ISRSs têm sido a classe medicamentosa mais utilizada no tratamento dos transtornos de ansiedade não TOC. ECRs com sertralina, fluoxetina, paroxetina e fluvoxamina demonstram a superioridade desses fármacos em relação ao placebo, tanto em crianças quanto em adolescentes com transtornos de ansiedade. Os ISRSs são, geralmente, bem tolerados nessa faixa etária. Os eventos adversos costumam ser leves e transitórios e incluem principalmente sintomas gastrintestinais, cefaleia, alterações de sono e agitação.<sup>30</sup> A venlafaxina, um IRSN, também evidenciou eficácia no tratamento da fobia social e do TAG em crianças e adolescentes. Os eventos adversos mais comuns foram fraqueza, sonolência, diminuição do apetite e queixas relacionadas a dores. A venlafaxina pode ser uma opção em casos refratários aos ISRSs.

Há dados limitados referentes a comparações entre abordagens farmacológicas e psicoterápicas no tratamento dos transtornos de ansiedade não TOC em crianças e adolescentes. Um ECR multicêntrico, com 12 semanas de duração, avaliou a eficácia da sertralina, da TCC, da sertralina com TCC e do placebo em 488 crianças e adolescentes.<sup>31</sup> Ao fim do estudo, o grupo combinado apresentou resposta (80,7%) significativamente superior aos grupos da TCC (59,7%) e da sertralina (54,9%). Não houve diferenças significativas entre o grupo da TCC e o grupo da sertralina, e todos os tratamentos ativos foram superiores em relação ao grupo que recebeu placebo (23,7%).<sup>31</sup>

## **TRANSTORNO DE PÂNICO**

Há escassez de estudos que abordam o tratamento farmacológico do TP em crianças e adolescentes. Alguns relatos de caso e ensaios abertos sugerem a eficácia de antidepressivos, principalmente ISRSs, e de BZDs no tratamento desse transtorno. Não há, até o momento, nenhum ECR sobre o tratamento do TP nessa faixa etária.<sup>25</sup>

## **TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO**

As evidências para o tratamento do TEPT em crianças e adolescentes também são muito limitadas. Vários ensaios abertos e estudos de caso sugerem a eficácia de diversas classes de medicamentos, incluindo antidepressivos, APs, anticonvulsivantes e agentes antiadrenérgicos.<sup>32</sup> Quanto aos ISRSs, apesar de diversos estudos demonstrarem que constituem a primeira escolha farmacológica no tratamento do TEPT em adultos, os ECRs com ISRSs em crianças e adolescentes com TEPT, até o momento, têm demonstrado resultados controversos.<sup>32</sup>

## **RECOMENDAÇÕES**

Os ISRSs apresentam diversas evidências e são considerados a primeira escolha no tratamento farmacológico do TOC e dos transtornos de ansiedade não TOC. A clomipramina também é uma opção no tratamento farmacológico do TOC, mas, devido a seu perfil de eventos adversos, não é considerada de primeira escolha. Há menos evidências no tratamento farmacológico do TP e do TEPT em crianças e adolescentes.

ECRs com adultos e ensaios abertos com crianças sugerem que os ISRSs são a primeira escolha no tratamento do TP. Há evidências limitadas de que a utilização de agentes antiadrenérgicos, APs e estabilizadores do humor seja útil no tratamento do TEPT na infância e na adolescência.

## TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE

Ver diretrizes e algoritmo específico do tratamento farmacológico do TDAH.

## ESQUIZOFRENIA

Os transtornos do espectro da esquizofrenia de início precoce, que ocorrem antes dos 18 anos, apresentam curso crônico, maiores prejuízos funcionais e pior prognóstico que aqueles com início na vida adulta. Portanto, a identificação de tratamentos seguros e eficazes para essa população é de fundamental importância clínica.<sup>33</sup> Os agentes APs são considerados tratamento de primeira linha para os transtornos do espectro da esquizofrenia em crianças e adolescentes, sendo os APSGs geralmente indicados como primeira escolha.

Inicialmente, os estudos investigaram os APPGs. Haloperidol, loxapina e tioridazina mostraram-se eficazes em reduzir os sintomas psicóticos, porém os pacientes apresentavam uma taxa substancial de ECEs e sedação.<sup>32</sup> A partir da preocupação quanto aos ECEs em crianças e adolescentes, os APAs substituíram progressivamente os típicos. Porém, os efeitos cardiometabólicos desses APs têm sido alvo de crescente preocupação.

Um ECR e multicêntrico (*Treatment of Early Onset Schizophrenia Spectrum Disorders Study*) comparou a eficácia e a segurança de um APPG, molindona, com dois APSGs, olanzapina e risperidona, no tratamento da esquizofrenia de início precoce e do transtorno esquizoafetivo.<sup>34</sup> Em um primeiro momento, os pacientes foram acompanhados durante 8 semanas. A risperidona e a olanzapina não se mostraram superiores à molindona em termos de eficácia. Os efeitos colaterais entre os medicamentos foram diferentes entre si: os atípicos foram associados a maior ganho de peso, enquanto a molindona foi associada a taxas mais altas de acatisia. A olanzapina também causou aumento significativo nos níveis lipídicos e insulínicos e nas transaminases hepáticas. Posteriormente, os pacientes que haviam apresentado resposta ao tratamento agudo foram recrutados para continuar no mesmo tratamento de manutenção, por mais 44 semanas. Após 52 semanas, apenas 12% dos pacientes iniciais continuaram no tratamento para o qual haviam sido randomizados. Não houve superioridade de eficácia entre os medicamentos estudados ao fim do tratamento de manutenção, mas todos foram associados a efeitos colaterais. Entretanto, tais resultados devem ser considerados tendo em vista as limitações de tamanho amostral e poder estatístico do estudo.

A eficácia parece ser similar entre os APPGs e APSGs estudados até o momento

(exceto a clozapina, que apresenta eficácia superior), porém a tolerabilidade apresenta grande variação entre os agentes individualmente. As medicações APSGs podem ser mais bem toleradas, pois observam-se menos efeitos colaterais a curto prazo.<sup>35</sup>

Os efeitos cardiometabólicos (ganho de peso, obesidade, hipertensão, alteração nos níveis de lipídeos e insulina) decorrentes do uso de APAs na infância têm sido motivo de preocupação, uma vez que predizem obesidade, síndrome metabólica, morbidade cardiovascular e malignidade na vida adulta. Um estudo prospectivo avaliou os perfis cardiometabólicos de 4 APAs (risperidona, quetiapina, olanzapina e aripiprazol) ao longo de 12 semanas. Todos foram associados a aumento rápido e significativo de peso, porém o perfil metabólico variou de um medicamento para outro. Houve aumento significativo nos níveis de colesterol total, triglicerídeos, colesterol não HDL e taxa de triglicerídeos/colesterol HDL com a olanzapina e a quetiapina. Os triglicerídeos aumentaram significativamente com o uso da risperidona, e não houve mudanças metabólicas significativas com o aripiprazol.<sup>36</sup>

Um estudo também observou heterogeneidade entre os perfis de efeitos colaterais dos APSGs quanto a ganho de peso (olanzapina > clozapina > risperidona > quetiapina > aripiprazol) e aumento dos níveis de prolactina (risperidona > olanzapina, clozapina e quetiapina neutras e aripiprazol reduziu prolactina), e não houve diferença quanto aos ECEs.<sup>37</sup>

Recentemente, um ECR demonstrou redução na taxa de progressão para psicose com o uso de ácidos graxos ômega-3 em indivíduos jovens em alto risco para transtornos psicóticos.<sup>10</sup> Porém, até o momento, ainda não há evidências conclusivas em relação ao tratamento da psicose prodrômica.<sup>38</sup>

## **ESQUIZOFRENIA REFRATÁRIA**

Em relação aos casos refratários ao tratamento da esquizofrenia, a clozapina parece ser superior aos outros APs também em crianças e adolescentes, apesar de os dados serem mais limitados do que os de adultos. Vários relatos de caso e ensaios abertos demonstraram a eficácia da clozapina em crianças e adolescentes com esquizofrenia refratária.<sup>39</sup> A neutropenia e as convulsões são os efeitos colaterais mais graves e temidos. ECRs demonstram a superioridade da clozapina em relação ao haloperidol<sup>40</sup> e à olanzapina<sup>41</sup> em crianças e adolescentes com esquizofrenia. Apesar do pequeno número e das limitações metodológicas dos estudos já realizados, a clozapina parece ser o agente de escolha para o tratamento da esquizofrenia de início precoce refratária.

Há alguns relatos de caso avaliando a ECT em pacientes com esquizofrenia refratária na infância e na adolescência. O uso da ECT deveria ser reservado a pacientes

refratários a vários APs (incluindo clozapina) e poderia ser uma alternativa para pacientes com episódios catatônicos.

## RECOMENDAÇÕES

Os APs, principalmente os atípicos, são a primeira escolha de tratamento farmacológico na esquizofrenia na infância e na adolescência. Apesar de sua eficácia, parece que essa classe de medicação está associada a mais eventos adversos nessa faixa etária do que em adultos. Os APTs têm sido associados a eventos adversos como ECEs e discinesia tardia, ao passo que os APAs têm sido associados mais a ganho de peso e a disfunções metabólicas, principalmente a olanzapina. Apesar de dados mais limitados do que em relação a adultos, a clozapina parece ser o medicamento de escolha nos casos de esquizofrenia refratária na infância e na adolescência.

## TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

O TEA caracteriza-se por déficits marcantes na interação social e na linguagem e pela presença de comportamentos repetitivos e interesses restritos, que se iniciam antes dos 3 anos de idade. Acomete aproximadamente 1% da população, com estimativas similares tanto em crianças quanto em adultos. Não há, até o momento, intervenções farmacológicas que tratem os sintomas nucleares do autismo. Assim, o tratamento medicamentoso tem por objetivo reduzir sintomas associados, que causam prejuízo grave ao indivíduo, como agressão, automutilação, instabilidade de humor, desatenção, hiperatividade e comportamentos estereotipados.<sup>42</sup>

Sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade muitas vezes atrapalham o funcionamento de pacientes com autismo. No DSM-5, é possível fazer o diagnóstico de TDAH em crianças com TEA. Em recente metanálise, o metilfenidato mostrou-se superior ao placebo para o tratamento de sintomas de TDAH em crianças com TEA (ES = 0,67; IC 95% 0,8-1,27; Z = 2,22, P < 0,05).<sup>43</sup> No entanto, crianças com esse transtorno parecem apresentar menores tamanhos de efeito com medicações estimulantes e são mais sensíveis aos efeitos colaterais do que crianças com desenvolvimento típico.

Os estudos com estimulantes anfetamínicos são antigos e sugerem que há pouca tolerabilidade das crianças com TEA a essas medicações. Ensaios clínicos com atomoxetina em crianças com autismo indicam superioridade desta em relação ao placebo no tratamento de sintomas de hiperatividade e impulsividade.<sup>43</sup> Os dados em relação ao uso de  $\alpha$ -agonistas, clonidina e guanfacina são limitados e sugerem que tais medicamentos possam ser eficazes na redução da desatenção e da hiperatividade,

porém mais estudos são necessários para estabelecer a eficácia e a segurança desses fármacos. A risperidona e o aripiprazol também mostraram-se eficazes em reduzir a hiperatividade, porém, devido aos seus potenciais efeitos colaterais, reserva-se seu uso como uma opção de segunda linha no tratamento da hiperatividade.<sup>42,43</sup>

Agressividade, irritabilidade e automutilação podem ser muito incapacitantes para crianças com TEA. Atualmente, risperidona e aripiprazol são as únicas medicações aprovadas pela FDA para o tratamento da irritabilidade e de comportamentos agressivos em crianças e adolescentes com autismo (idades entre 5-16 anos e 6-17 anos, respectivamente). Outros medicamentos APs estudados, porém com maiores limitações metodológicas e menor grau de evidência, foram haloperidol, clozapina, olanzapina, quetiapina e ziprasidona e paliperidona.

Estabilizadores do humor também têm sido utilizados clinicamente para tratar a irritabilidade e a agressividade nessa população, porém com resultados menos consistentes. Ensaios clínicos com lamotrigina e levetiracetam não produziram efeitos significativos sobre a irritabilidade. Algumas medicações estão sendo investigadas como terapia adjuvante ao uso da risperidona no controle da irritabilidade, como N-acetilcisteína, riluzol e celecoxibe, com resultados preliminares positivos, porém mais estudos são necessários.<sup>44</sup>

Indivíduos com TEA geralmente apresentam comportamentos repetitivos e compulsões, semelhantes aos encontrados no TOC. Os ISRSs têm sido utilizados para reduzir tais sintomas em crianças com autismo, porém os ensaios clínicos não têm demonstrado eficácia clinicamente significativa dessas medicações.<sup>42</sup> Apenas um ensaio clínico duplo-cego, controlado com placebo, demonstrou que a fluoxetina foi superior ao placebo e, em geral, bem tolerada na redução de comportamentos repetitivos em crianças e adolescentes com TEA.<sup>45</sup> O citalopram não apresentou superioridade em relação ao placebo no controle de comportamentos repetitivos em crianças com esse transtorno.<sup>46</sup>

A risperidona<sup>47</sup> e o aripiprazol<sup>48</sup> também podem reduzir comportamentos repetitivos e estereotipias nessa população. O funcionamento social foi alvo de diversas intervenções farmacológicas, mas, até o momento, não se identificou nenhuma que fosse eficaz.

A D-cicloserina, um agonista parcial glutamatérgico, foi estudada em uma pequena amostra, assim como a tetrahidrobiopterina, um cofator envolvido na síntese de catecolaminas, e ambas demonstraram benefícios modestos na socialização das crianças. Mais estudos são necessários para determinar a eficácia e a segurança de tais medicações. Outros medicamentos estudados para a melhora na interação social, como

secretina, donepezil e naltrexona, não obtiveram eficácia clínica.<sup>14</sup>

## RECOMENDAÇÕES

O tratamento farmacológico do TEA baseia-se, principalmente, no controle de sintomas associados que causam prejuízo funcional ou sofrimento para os pacientes e suas famílias. Tais sintomas podem incluir desatenção, hiperatividade, irritabilidade, ansiedade e agressividade. Ainda não há, até o momento, abordagens farmacológicas específicas para os sintomas nucleares do autismo. A resposta e o perfil de efeitos colaterais em crianças e adolescentes com esse transtorno podem ser diferentes daqueles com desenvolvimento normal. Assim, é fundamental o acompanhamento rigoroso dos indivíduos em tratamento, bem como o desenvolvimento de mais pesquisas nessa área.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de psicofármacos durante a infância e a adolescência tem-se intensificado rapidamente nas últimas 2 décadas. Apesar de as evidências científicas para seu uso nessa faixa etária terem aumentado consideravelmente nos últimos anos, ainda são necessários mais ensaios clínicos para a maioria dos medicamentos comumente usados. Muitas vezes, as decisões clínicas têm de ser baseadas somente nas evidências científicas e na experiência clínica com adultos, frequentemente utilizando fármacos que não são aprovados para uso pediátrico. Atualmente, os psicofármacos constituem uma ferramenta fundamental no tratamento de crianças e adolescentes, e um conhecimento amplo e atualizado nessa área é indispensável para o manejo adequado dos transtornos psiquiátricos nessa faixa etária.

## REFERÊNCIAS

1. Birmaher B, Brent D; AACAP Work Group on Quality Issues, Bernet W, Bukstein O, Walter H, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007;46(11):1503-26. PMID [18049300]
2. Maalouf FT, Brent DA. Child and adolescent depression intervention overview: what works, for whom and how well? Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2012;21(2):299-312. PMID [22537728]
3. Hazell P1, Mirzaie M. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(6):CD002317. PMID [23780719]
4. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, et al. Clinical



response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment. *JAMA*. 2007;297(15):1683-96. PMID [17440145]

5. March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(7):807-20. PMID [15315995]

6. Lu CY, Zhang F, Lakoma MD, Madden JM, Rusinak D, Penfold RB, et al. Changes in antidepressant use by young people and suicidal behavior after FDA warnings and media coverage: quasi-experimental study. *BMJ*. 2014;348:g3596. PMID [24942789]

7. Isacson G, Ahlner J. Antidepressants and the risk of suicide in young persons: prescription trends and toxicological analyses. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129(4):296-302. PMID [23773187]

8. Miller M, Swanson SA, Azrael D, Pate V, Stürmer T. Antidepressant dose, age, and the risk of deliberate self-harm. *JAMA Intern Med*. 2014;174(6):899-909. PMID [24782035]

9. Brotman MA, Schmajuk M, Rich BA, Dickstein DP, Guyer AE, Costello EJ, et al. Prevalence, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood dysregulation in children. *Biol Psychiatry*. 2006;60(9):991-7. PMID [17056393]

10. Dickstein DP, Towbin KE, Van Der Veen JW, Rich BA, Brotman MA, Knopf L, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of lithium in youths with severe mood dysregulation. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19(1):61-73. PMID [192320224]

11. Krieger FV, Pheula GF, Coelho R, Zeni T, Tramontina S, Zeni CP, et al. An open-label trial of risperidone in children and adolescents with severe mood dysregulation. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011;21(3):237-43. PMID [21663426]

12. Waxmonsky J, Pelham WE, Gnagy E, Cummings MR, O'Connor B, Majumdar A, et al. The efficacy and tolerability of methylphenidate and behavior modification in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and severe mood dysregulation. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008;18(6):573-88. PMID [19108662]

13. McClellan J, Kowatch R, Findling RL; Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(1):107-25. PMID [17195735]

14. Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, Bucci JP, Hume JH, Kromelis M, et al. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(6):713-20. PMID [10846305]

15. Wagner KD, Redden L, Kowatch RA, Wilens TE, Segal S, Chang K, et al. A double-blind, randomized, placebocontrolled trial of divalproex extended-release in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(5):519-32. PMID [19325497]
16. Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ, Findling RL, Wilens TE, McCague K, et al. A double-blind, randomized, placebocontrolled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 2006;163(7):1179-86. PMID [16816222]
17. Tramontina S, Zeni CP, Pheula GF, Rohde LA. Topiramate in adolescents with juvenile bipolar disorder presenting weight gain due to atypical antipsychotics or mood stabilizers: an open clinical Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;17(1):129-34. PMID [17343561]
18. Peruzzolo TL, Tramontina S, Rohde LA, Zeni CP. Pharmacotherapy of bipolar disorder in children and adolescents: an update. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013;35(4):393-405. PMID [24402215]
19. Geller B, Luby JL, Joshi P, Wagner KD, Emslie G, Walkup JT, et al. A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(5):515-28. PMID [22213771]
20. DelBello MP, Chang K, Welge JA, Adler CM, Rana M, Howe M, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of quetiapine for depressed adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2009;11(5):483-93. PMID [19624387]
21. Findling RL, Pathak S, Earley WR, Liiu S, DelBello MP. Efficacy and safety of extended-release quetiapine fumarate in youth with bipolar depression: an 8 week, double-blind, placebo controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24(6):325-35. PMID [24958042]
22. Patel N, DelBello M, Bryan H, Adler CM, Kowatch RA, Stanford K, et al. Open-label lithium for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(3):289-97. PMID [16540813]
23. Chang K, Saxena K, Howe M. An open-label study of lamotrigine adjunct or monotherapy for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(3):298-304. PMID [16540814]
24. Costello E, Egger H, Angold A. The developmental epidemiology of anxiety disorders: phenomenology, prevalence and comorbidity. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2005;14(4):631-48. PMID [16171696]
25. Reinblatt SP, Riddle MA . The pharmacological management of childhood anxiety

disorders: a review. *Psychopharmacology* (Berl). 2007;191(1):67-86. PMID [17205317]

26. Geller DA, Biederman J, Stewart SE, Mullin B, Martin A, Spencer T, et al. Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2003;160(11):1919-28. PMID [14594734]

27. Alaghband-Rad J, Hakimshoostary M. A randomized controlled clinical trial of citalopram *versus* fluoxetine in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder (OCD). *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2009;18(3):131-5. PMID [19190958]

28. Pediatric OCD Treatment Study (POTS) Team. Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(16):1969-76. PMID [15507582]

29. Sánchez-Meca J, Rosa-Alcázar Al, Inieta-Sepúlveda M, Rosa-Alcázar A. Differential efficacy of cognitive-behavioral therapy and pharmacological treatments for pediatric obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *J Anxiety Disord*. 2014;28(1):31-44. PMID [24334214]

30. Mohatt J, Bennett SM, Walkup JT. Treatment of separation, generalized and social anxiety disorders in youth. *Am J Psychiatry*. 2014;171(7):741-8. PMID [24874020]

31. Walkup JT, Albano AM, Piacentini J, Birmaher B, Compton SN, Sherrill JT, et al. Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med*. 2008;359(26):2753-66. PMID [18974308]

32. Strawn JR, Keeshin BR, Delbello MP, Geraciotti TD Jr, Putnam FW. Psychopharmacologic treatment of posttraumatic stress disorder in children and adolescents: a review. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(7):932-41. PMID [20441729]

33. Carlisle LL, McClellan J. Psychopharmacology of schizophrenia in children and adolescents. *Pediatr Clin N Am*. 2011;58(1):205-18. PMID [21281857]

34. Sikich L, Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Ritz L, et al. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry*. 2008;165(11):1420-31. PMID [18794207]

35. Kumar A, Datta SS, Wright SD, Furtado VA, Russell PS. Atypical antipsychotics for psychosis in adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(10):CD009582. PMID [24129841]

36. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time

use in children and adolescents. JAMA. 2009;302(16):1765-73. PMID [19861668]

37. Fraguas D, Correll CU, Merchán-Naranjo J, Rapado-Castro M, Parellada M, Moreno C, et al. Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: comprehensive review of prospective head-to-head and placebo controlled comparisons. Eur Neuropsychopharmacol. 2011;21(8):621-45. PMID [20702068]

38. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(2):146-54. PMID [20124114]

39. Kranzler HN, Cohen SD. Psychopharmacologic treatment of psychosis in children and adolescents: efficacy and management. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2013 Oct;22(4):727-44. PMID [24012083]

40. Kumra S, Frazier J, Jacobsen L, Kester HM, De Thomas C, Kafantaris V, et al. Childhood onset schizophrenia. A double blind clozapine-haloperidol comparison. Arch Gen Psychiatry. 1996;53(12):1090-7. PMID [8956674]

41. Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, De Thomas C, Kafantaris V, et al. Clozapine and “high-dose” olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. Biol Psychiatry. 2008;63(5):524-9. PMID [17651705]

42. Siegel M. Psychopharmacology of autism spectrum disorder: evidence and practice. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2012;21(4):957-73. PMID [23040909]

43. Reichow B, Volkmar F, Bloch M. Systematic review and meta-analysis of pharmacological treatment of the symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with pervasive developmental disorders. J Autism Dev Disord. 2013;43(10):2435-41. PMID [23468071]

44. Stiegler K. Psychopharmacologic management of serious behavioral disturbance in ASD. Child Adolesc Psychiatric Clin N Am. 2014;23(1):73-82. PMID [24231168]

45. Hollander E, Phillips A, Chaplin W, Zagursky K, Novotny S, Wasserman S, et al. A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. Neuropsychopharm. 2005;30(3):582-9. PMID [15602505]

46. King BH, Hollander E, Sikich L, McCracken JT, Scahill L, Bregman JD, et al. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. Arch Gen Psychiatry. 2009;66(6):583-90. PMID [19487623]

47. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network (RUPPAN). Risperidone in children with autism for serious behavioral problems. *N Engl J Med.* 2002;347(5):314-21. PMID [12151468]
48. Ching H, Pringsheim T. Aripiprazole for the treatment of autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(5):CD009043. PMID [22592735]



# PSICOFÁRMACOS EM IDOSOS

- ▶ **ANALUIZA CAMOZZATO DE PADUA**
- ▶ **RAMON CASTRO REIS**
- ▶ **ANA PAULA MEZACAZA FILIPPON**
- ▶ **BETINA CHMELNITSKY KRUTER**
- ▶ **JULIO CARLOS PEZZI**

A eficácia e as indicações do uso de psicofármacos em idosos são similares às aquelas observadas em adultos; no entanto, existem particularidades. As premissas de uma minuciosa avaliação e de um diagnóstico acurado são os elementos-chave para a instituição das terapêuticas mais adequadas nessa faixa etária. Algumas das principais preocupações com relação à psicofarmacologia no idoso são:

1. o processo de envelhecimento, que pode causar alterações fisiológicas, cognitivas e de funcionamento social capazes de influenciar a efetividade e a segurança de tratamentos farmacológicos;
2. o metabolismo de modo geral, o metabolismo hepático e a excreção renal são mais lentos nos idosos, provocando, conseqüentemente, diminuição na velocidade de absorção e eliminação dos psicofármacos e alterações em parâmetros importantes, como a meia-vida, níveis plasmáticos, tempo de duração da ação do medicamento, com implicações importantes para sua prescrição;
3. a alta frequência de comorbidades clínicas, que geralmente levam ao uso de polifarmácia e às conseqüentes interações medicamentosas;
4. a adesão ao tratamento farmacológico, especialmente quando há prejuízo cognitivo, prejuízo sensorial auditivo ou visual, esquemas terapêuticos complexos, falta de motivação ou de crítica decorrente do transtorno psiquiátrico, que acarretam dificuldade na administração das medicações.

Cabe assinalar que, mesmo considerando essas questões, há carência de estudos específicos para tratamento nessa faixa etária.<sup>1</sup>

## ENVELHECIMENTO E IMPLICAÇÕES NA FARMACODINÂMICA E NA FARMACOCINÉTICA

Idosos parecem ser mais sensíveis aos efeitos terapêuticos e colaterais de medicamentos. Mesmo sem evidências, o aforismo *start low, go slow* (iniciar com pequenas doses e aumentar com parcimônia) parece ser válido sobretudo para essa faixa etária.

Várias alterações fisiológicas decorrentes do envelhecimento podem acarretar consequências farmacocinéticas.<sup>1</sup> Algumas estão listadas na Tabela 1.

**TABELA 1 ► ALTERAÇÃO FISIOLÓGICA DECORRENTE DO ENVELHECIMENTO E POSSÍVEIS CONSEQUÊNCIAS FARMACOCINÉTICAS**

ALTERAÇÃO FISIOLÓGICA DO ENVELHECIMENTO	CONSEQUÊNCIAS FARMACOCINÉTICAS
Diminuição do fluxo salivar, déficit na motilidade esofágica, redução da secreção de suco gástrico e diminuição do fluxo sanguíneo intestinal	Diminuição da taxa de absorção do medicamento
Diminuição da albumina plasmática	Aumento da biodisponibilidade do fármaco
Aumento da $\alpha$ -1 glicoproteína	Diminuição da concentração livre do fármaco
Diminuição da taxa de filtração glomerular	Diminuição de depuração renal de metabólitos ativos
Diminuição do tamanho e do fluxo sanguíneo hepático	Diminuição da metabolização hepática com efeitos variados na atividade do citocromo P450
Diminuição da massa muscular e aumento do tecido adiposo	Alteração do volume de distribuição de substâncias lipossolúveis, com meia-vida de eliminação maior
Diminuição da competência da barreira hematencefálica	Cérebro de idosos estaria mais exposto aos fármacos

O impacto e a relevância clínica dessas alterações são pouco conhecidos. As doses finais, os ajustes decorrentes de interações com outras substâncias, têm uma base muito mais teórica do que clínica. Por exemplo, no que diz respeito ao uso de antidepressivos, apesar da possibilidade teórica envolvendo especialmente questões de indução ou inibição da metabolização hepática, a evidência de interações medicamentosas é pobre, em geral baseada em relatos de caso.<sup>1</sup> Faltam informações sobre doses, ajustes e interações medicamentosas, entre outras.<sup>2</sup> Recomendações específicas para ajuste de doses para idosos foram encontradas em apenas 28% das bulas dos medicamentos mais frequentemente prescritos para essa população.<sup>2</sup>

## COMORBIDADES E POLIFARMÁCIA

Idosos consomem regularmente, em média, 6 medicamentos prescritos e 3 ou 4 não

prescritos. A polifarmácia implica cuidado redobrado com as interações medicamentosas, a segurança e a efetividade dos fármacos usados em idosos. Uma revisão sistemática demonstrou que aproximadamente 15,4% das hospitalizações de idosos foram associadas a efeitos adversos de medicamentos.<sup>3</sup>

Além disso, doenças crônicas, como obesidade, hipertensão, diabetes tipo II, dislipidemias, osteoartrite, doenças cerebrovasculares, DCVs e câncer são mais frequentes nos idosos. Muitas dessas condições têm associação importante com transtornos psiquiátricos, como depressão, aumentando a chance de polifarmácia.

Entre as maneiras de definir problemas relacionados ao uso de medicamentos em idosos, encontram-se listas de substâncias potencialmente inapropriadas para essa faixa etária, propostas por consenso de especialistas. Entre as listas mais conhecidas, encontram-se os critérios de Beers,<sup>4</sup> os critérios canadenses<sup>5</sup> e os critérios de Zhan.<sup>6</sup> Tais listas costumam ser usadas como sinalizadoras de problemas de prescrição para pacientes idosos na pesquisa e para medidas de qualidade da prescrição. A acurácia desses critérios como única medida de qualidade de prescrição tem sido questionada, e a ideia é que sirvam como guia para a prescrição, mas segue a regra de que toda e qualquer prescrição seja individualizada.

Entre as substâncias de uso potencialmente inapropriado em idosos, seja qual for o diagnóstico ou a condição clínica associada, encontram-se vários psicofármacos.<sup>4</sup> A Tabela 2 relaciona especificidades a serem observadas quando da prescrição de algumas classes de psicofármacos a idosos.

**TABELA 2 ► PREOCUPAÇÕES A SEREM CONSIDERADAS COM RELAÇÃO À PRESCRIÇÃO DE PSICOFÁRMACOS A IDOSOS**

FÁRMACO	PREOCUPAÇÕES COM O USO EM IDOSOS
ADTs	Devido à potente ação anticolinérgica e sedativa, ao risco de hipotensão postural e quedas, esses fármacos são raramente antidepressivos de escolha para idosos. Caso seja necessário usá-los, preferir a nortriptilina.
ISRSs	Hiponatremia induzida por ISRSs pode resultar em SIADH, que, embora rara, ocorre quase exclusivamente em idosos. Fluoxetina: meia-vida longa e risco de produzir estimulação excessiva do SNC, distúrbios do sono e aumento de agitação. Há alternativas mais seguras. Atentar para possibilidade de sangramento gastrointestinal ou pós-cirúrgico se o idoso estiver usando concomitantemente um ISRS (que aumenta a ativação plaquetária) e AINEs.
Lítio	Menor volume de distribuição (o lítio é hidrossolúvel), os baixos níveis de albumina encontrados em idosos debilitados e a redução da função renal aumentam o risco de efeitos adversos e sugerem maior necessidade de monitoração e precaução no uso. Tomados esses cuidados, o lítio pode ser uma boa opção para tratar idosos com TB.
BZDs	Associados a maior risco de sedação, quedas, fraturas e prejuízo cognitivo em idosos; devem ser evitados.



	Se o uso de BZD se faz necessário, aqueles de meia-vida curta e intermediária são preferíveis.
Anticolinérgicos	Efeitos anticolinérgicos como constipação, retenção urinária e delirium são mais comuns em idosos.
Anti-histamínicos (também apresentam propriedades anticolinérgicas)	Sedação e hipotensão ortostática decorrentes de bloqueio histaminérgico e adrenérgico. São mais problemáticos nessa faixa etária, na qual a chance de quedas com fraturas ósseas é maior.
Anfetaminas e anorexígenos	Potencial para causar dependência, hipertensão, angina e infarto do miocárdio.
APs	<p>Maior risco de discinesia tardia nessa faixa etária.</p> <p>APAs têm menor risco de causar ECEs e discinesia tardia.</p> <p>Recomenda-se evitar o uso de APs que causem bloqueio potente de receptores colinérgicos.</p> <p>Há risco aumentado de mortalidade por eventos cerebrovasculares associados ao uso de APs em idosos com demência.</p> <p>Em idosos, há aumento do risco de síndrome metabólica com o uso de APAs.</p>

## ABORDAGEM PSICOFARMACOLÓGICA NOS PRINCIPAIS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS EM IDOSOS

### ***DELIRIUM***

*Delirium* é uma condição passível de prevenção e potencialmente reversível em 30 a 40% dos casos. A identificação e a remoção das condições médicas suspeitas de estarem causando o transtorno impõem-se como o tratamento essencial. Os fatores precipitantes mais frequentes são: polifarmácia, uso de medicamentos psicoativos (principalmente com efeitos anticolinérgicos, hipnóticos-sedativos e opioides), contenção física e anormalidades detectadas por exames laboratoriais. Há aumento do risco para *delirium* quando há prejuízo no funcionamento, imobilidade, história de quedas, baixo nível de atividade e uso de substâncias psicoativas, sobretudo álcool e anticolinérgicos. A presença de transtorno neurocognitivo maior ou leve aumenta o risco para *delirium* e pode complicar seu curso.<sup>7</sup>

No diagnóstico e manejo inicial, além da redução ou descontinuação de medicamentos com efeitos anticolinérgicos e/ou substâncias psicoativas, faz-se necessário um rastreio de distúrbios fisiológicos agudos, como hipoxemia, hipoglicemia, IR e alta concentração arterial de dióxido de carbono, uma vez que o *delirium* pode ser o prenúncio de uma situação de emergência clínica. Pode também ser uma manifestação atípica de uma condição clínica. Por exemplo, em vez da típica dor torácica, o IAM pode se manifestar como *delirium* em idosos.

Abordagens não farmacológicas são também tratamento de primeira linha e incluem presença de familiares no quarto, referências para orientação temporal, como deixar janelas abertas durante o dia e reduzir estímulos luminosos e sonoros à noite, manutenção de um ambiente tranquilo, normalização do sono, estímulo à mobilização,

uso de óculos de grau e aparelhos auditivos, nutrição e hidratação adequadas e manejo da dor.

Não há evidência de que algum tratamento farmacológico seja efetivo em melhorar o prognóstico do *delirium*. Os fármacos mais frequentemente usados são APs e sedativos, e muitas vezes o resultado é a mudança de um quadro hiperativo para hipoativo, cuja apresentação é menos perturbadora para os cuidadores, mas associada a pior prognóstico. Assim, o tratamento farmacológico do *delirium* deve ser instituído apenas quando estão presentes sintomas psicóticos ou agitação grave que representem risco para o paciente (quedas, ferimentos) ou possam interferir em algum procedimento vital, como ventilação mecânica ou uso de cateter para diálise.. Estudos com amostras pequenas, heterogêneas e com medidas de avaliação diversas evidenciaram eficácia similar do haloperidol e de APAs, como risperidona, quetiapina e olanzapina, em doses baixas.<sup>8</sup>

## **TRANSTORNO NEUROCOGNITIVO MAIOR (DEMÊNCIA)**

O tratamento farmacológico dependerá, em primeiro lugar, do estabelecimento do diagnóstico do transtorno neurocognitivo a partir de testes neuropsicológicos e exames complementares, mas sobretudo a partir da anamnese clínica, com a elucidação detalhada dos sintomas atuais, especialmente os cognitivos e comportamentais, e, se possível, da determinação da etiologia. As etiologias mais frequentes são, em ordem decrescente: doença de Alzheimer, doença vascular, doença com corpos de Lewy, degeneração lobar frontotemporal e DP.<sup>7</sup> É importante lembrar que na maioria desses transtornos a etiologia é presumida, pois sua comprovação só poderá ser feita mediante necropsia, o que ressalta ainda mais a importância da avaliação clínica detalhada. Muitas vezes, as informações fornecidas pelo paciente são pouco confiáveis, razão pela qual sempre se recomenda a coleta de dados com os familiares.

A seguir, serão descritos os tratamentos farmacológicos disponíveis para essas condições e que têm como foco os sintomas comportamentais.

## **TRANSTORNO NEUROCOGNITIVO MAIOR (DEMÊNCIA) DEVIDO À DOENÇA DE ALZHEIMER**

Existem evidências consistentes de eficácia, em quadros de intensidade leve a moderada, dos inibidores da acetilcolinesterase rivastigmina, donepezil e galantamina.<sup>9-11</sup> Recomenda-se início gradual desses medicamentos até a máxima dose tolerada, avaliando-se a resposta em 6 meses de uso. O critério para avaliação do benefício envolve mais a prevenção de um declínio maior do ponto de vista cognitivo, comportamental e funcional do que a avaliação objetiva de escores de testes cognitivos.

Opta-se pela troca de uma medicação por outra se ocorrer intolerância.<sup>12</sup>

Para quadros de intensidade grave, a memantina, um antagonista dos receptores NMDA, e o donepezil têm evidência consistente de eficácia. A medida de avaliação do benefício e o tempo de uso são similares àqueles usados para quadros leves e moderados.<sup>10,13</sup> Os outros dois inibidores da acetilcolinesterase (rivastigmina e galantamina) apresentam evidências incompletas de efetividade e não devem ser considerados a primeira opção em casos de maior gravidade.<sup>14,15</sup>

### **TRANSTORNO NEUROCOGNITIVO MAIOR (DEMÊNCIA) VASCULAR**

Não há evidências consistentes de eficácia para o uso de inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina nos transtornos neurocognitivos de origem vascular.<sup>16,17</sup> Quadros de etiologia mista (doença de Alzheimer e doença vascular) podem ter algum benefício.<sup>12</sup>

### **TRANSTORNO NEUROCOGNITIVO MAIOR (DEMÊNCIA) DEVIDO À DOENÇA COM CORPOS DE LEWY**

Há evidências consistentes de eficácia para o uso de memantina, com o benefício observado na impressão clínica global, e não em sintomas motores e/ou cognitivos específicos.<sup>12,18</sup> Há evidências incompletas em relação ao uso de rivastigmina e donepezil para os sintomas cognitivos, psicológicos e comportamentais, como alucinações, apatia, ansiedade e transtornos do sono.<sup>19</sup>

### **TRANSTORNO NEUROCOGNITIVO MAIOR (DEMÊNCIA) DEVIDO À DOENÇA DE PARKINSON**

Há evidências consistentes de eficácia para o uso de rivastigmina ou donepezil e incompletas para galantamina.<sup>19</sup>

### **TRANSTORNO NEUROCOGNITIVO MAIOR (DEMÊNCIA) DEVIDO A DEGENERAÇÃO LOBAR FRONTOTEMPORAL**

Há evidências incompletas para o uso de ISRSs no tratamento dos sintomas de desinibição ou sintomas depressivos.<sup>20</sup> Os inibidores da acetilcolinesterase não são efetivos.

► **TRATAMENTO DE SINTOMAS ESPECÍFICOS NOS TRANSTORNOS NEUROCOGNITIVOS MAIORES** Sintomas psicológicos e comportamentais como agitação, psicose e apatia são frequentemente observados nos transtornos neurocognitivos. Alguns desses sintomas podem ser desencadeados ou exacerbados por

questões ambientais, como excesso de estímulos visuais e auditivos, iluminação inadequada, falta de uma rotina, demandas excessivas e estresse das pessoas que convivem com o paciente. Desencadeantes como dor, infecção, picos febris, quadros infecciosos agudos, desequilíbrio hidreletrolítico (p. ex., desidratação em razão de hipertermia), uso de álcool, prejuízo auditivo e/ou visual também devem ser investigados e corrigidos, quando possível.

Abordagens não farmacológicas, como orientação dos cuidadores por profissionais da saúde, atividades psicossociais e de estimulação sensorial (como exercícios físicos leves e musicoterapia) para o paciente e treinamento dos cuidadores profissionais, têm sido descritas como tratamento de primeira linha, embora as evidências de efetividade sejam limitadas.<sup>21</sup>

O tratamento farmacológico para sintomas comportamentais e psicológicos só está indicado quando os sintomas causarem grande risco e desgaste ao paciente e ao familiar ou cuidador. Nos casos de agitação e sintomas psicóticos graves, os APSGs, como risperidona, olanzapina e quetiapina, são os fármacos de escolha. É importante ressaltar que eles têm pequeno tamanho de efeito, aumentam a chance de mortalidade e devem ser usados por períodos curtos de tempo (em torno de 12 semanas). O haloperidol também é eficaz, mas, por estar associado a maior risco de mortalidade, não é a primeira opção.<sup>22</sup> Há evidências incompletas para o uso de citalopram, sertralina e trazodona,<sup>22</sup> também para donepezil, galantamina e rivastigmina para os sintomas de agitação e psicose.<sup>23</sup>

Em relação ao tratamento de sintomas depressivos nas demências, há evidências incompletas de eficácia para uso de antidepressivos. Uma vez que esses medicamentos também estão associados a risco aumentado de quedas e arritmias, recomenda-se seu uso somente nos casos com sintomas moderados a graves.<sup>22</sup> Como as evidências são ainda menores para recomendar a escolha de determinado antidepressivo, esta deverá ser individualizada, de acordo com as condições clínicas do idoso e o perfil de efeitos colaterais de cada fármaco.

Em relação a outros sintomas psicológicos e comportamentais, há evidências incompletas do efeito de inibidores da acetilcolinesterase sobre sintomas como apatia, ansiedade e alterações do sono.<sup>23</sup>

## **TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR**

Diversos estudos demonstram a eficácia dos antidepressivos no tratamento do TDM em idosos. Contudo, como ela não é suficiente para o estabelecimento de um algoritmo, o tratamento segue o bom senso clínico embasado no tratamento de adultos. Alguns

autores indicam os ISRSs como mais adequados devido ao seu perfil farmacocinético e de interações medicamentosas, embora chamem a atenção para os potenciais efeitos colaterais. A prática clínica aponta a sertralina, o citalopram e o escitalopram como os medicamentos mais seguros. Ainda assim, não há evidência para o impedimento do início do tratamento com outras classes farmacológicas. A escolha do antidepressivo deverá considerar o risco-benefício, o perfil de tolerabilidade e efeitos colaterais, bem como a situação clínica do idoso.

► **ESTRATÉGIAS DE POTENCIALIZAÇÃO** As medicações já estudadas e com resultados positivos como estratégias de potencialização dos antidepressivos em idosos incluíram aripiprazol, quetiapina, bupropiona e mirtazapina.<sup>24</sup> Outras substâncias, de uso consolidado na população adulta, ainda não foram bem estudadas, o que não contraindica seu uso. A escolha deve ser individualizada, considerando as comorbidades clínicas e o perfil de efeitos colaterais. Para depressões refratárias ou mais graves, a ECT também é uma forma eficaz de tratamento, isoladamente ou em combinação com antidepressivos.<sup>25</sup>

Em todo tratamento, deve-se atentar para a possibilidade de a resposta aos antidepressivos ser menor ou mais demorada.<sup>24</sup>

## **TRANSTORNO BIPOLAR**

Como o início do TB após os 60 anos é bastante incomum, a avaliação de causas secundárias, nesse caso, é imperativa. Os estudos nessa população são escassos. As orientações para tratamento, em sua maioria, baseiam-se em relatos de caso ou extrapolação de dados de estudos com adultos.

Para o tratamento da mania, um estudo demonstrou a eficácia do lítio e do valproato.<sup>26</sup> Todos os APSGs, exceto clozapina e paliperidona, estão aprovados pela FDA, mas seu uso nos idosos carece de mais estudos. Não foram encontrados ensaios clínicos controlados com o uso de carbamazepina nessa população.

Para o tratamento da depressão bipolar, não há estudos bem delineados específicos para idosos. Sugere-se a aplicação do conhecimento do tratamento firmado no adulto com as considerações já descritas no começo deste capítulo.

Para o tratamento de manutenção, um estudo apontou que a lamotrigina e o lítio podem ser alternativas eficazes.<sup>27</sup> A eficácia e a tolerabilidade dos APAs e anticonvulsivantes não foram bem estabelecidas para os idosos.<sup>27</sup>

A ECT demonstrou eficácia e segurança no tratamento da depressão bipolar,<sup>28</sup> embora seu efeito antimaníaco não tenha sido estudado.

## **TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA**

Uma revisão sistemática apontou que tanto antidepressivos quanto BZDs foram eficazes no tratamento do TAG em idosos. Em razão dos efeitos colaterais cognitivos dos BZDs e anticolinérgicos dos ADTs, os ISRSs são considerados a primeira linha de tratamento. Outros medicamentos estudados em idosos com resultados positivos foram venlafaxina<sup>29</sup> e quetiapina.<sup>30</sup>

## **ESQUIZOFRENIA**

A maior parte do conhecimento a respeito do tratamento da esquizofrenia em idosos deriva da extrapolação de dados obtidos dos estudos com adultos.

O uso de APTs se mostrou eficaz, mas idosos têm risco significativamente maior de desenvolver discinesia tardia. Além disso, transtornos do movimento, sedação e hipotensão ortostática aumentam o risco de quedas. Já os APAs associam-se a maior risco de diabetes, dislipidemia e obesidade, aumentando o risco cardiovascular que já existe nessa faixa etária, o que exige monitoração desses fatores de risco. Não há evidência de superioridade de uma classe de APs sobre outra, devendo-se considerar o risco-benefício na escolha conforme o perfil de tolerabilidade e efeitos colaterais.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A medicina baseada em evidências é o uso consciencioso e prudente da melhor evidência disponível para tomar decisões sobre o cuidado de cada paciente. Para idosos, requerem-se evidências em um contexto de alta comorbidade clínica, uso concomitante de vários medicamentos e alterações decorrentes do envelhecimento, com possíveis implicações nos parâmetros de eficácia e efetividade. Apesar da perspectiva mundial de envelhecimento, há escassez de evidências sobre o uso de psicofármacos em idosos. Conforme reiteradamente frisado no capítulo, muitas vezes, a melhor evidência disponível está longe de ser a que gostaríamos de dispor e não reflete a realidade clínica do paciente com suas comorbidades clínicas e alterações associadas ao envelhecimento. Em decorrência, além da necessidade de ensaios clínicos específicos para essa população, é importante que o psiquiatra tenha em mente que o cenário atual de evidência limitada de eficácia e tolerância não implica evidência de ausência de utilidade de uma medicação, especialmente se seu uso já se mostrou útil em adultos. Um olhar abrangente, individualizado e crítico para a escolha do tratamento mais adequado para seu paciente faz parte da boa prática clínica.

Algumas recomendações gerais no atual contexto de informações disponíveis para essa população: considerar sempre a relação risco-benefício na escolha de um fármaco, uma

vez que idosos são mais suscetíveis aos efeitos colaterais, e tanto a absorção como a eliminação dos medicamentos são processos mais lentos do que em adultos; ter cautela no uso de substâncias novas; evitar medicamentos com efeitos anticolinérgicos ou com meia-vida longa; estar atento para comorbidades clínicas; revisar sempre a indicação, o tempo de uso e a necessidade de manutenção do fármaco; não ceder à “pressão por prescrições”, mas medicar sempre que necessário, com segurança.

Em termos de perspectivas futuras, a descoberta de que a patologia da doença de Alzheimer começa anos antes da expressão clínica direciona as pesquisas em andamento para a busca de biomarcadores para essa fase pré-clínica e para o desenvolvimento de medicamentos que possam modificar os sintomas e o curso da doença. Se tiverem sua eficácia e segurança comprovadas, poderão ser utilizados em fases pré-clínicas e nos quadros de transtorno neurocognitivo leve (fase clínica muito inicial da doença, com prejuízo cognitivo detectável, mas pouco ou nenhum prejuízo funcional). Além disso, o campo da farmacogenômica progride rapidamente em psiquiatria mais do que em outras áreas da medicina (excetuando a oncologia). O futuro da “prescrição personalizada” em psiquiatria, com melhor perfil farmacocinético e testes genéticos em farmacodinâmica, levará a melhores resultados clínicos em idosos que usam psicofármacos. Informações farmacológicas sobre as interações medicamentosas e as variáveis pessoais, além de testes de farmacogenética, poderão ser usados para personalizar a administração, particularmente de medicamentos de janela terapêutica estreita, em idosos.

## REFERÊNCIAS

1. Blazer DG, Steffens DC. Textbook of geriatric psychiatry. 4th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2009.
2. Bigos KL, Bies RR, Pollock BG. Population pharmacokinetics in geriatric psychiatry. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(12):993-1003. PMID [17138806]
3. Wilbur K, Hazi H, El-Bedawi A. Drug-related hospital visits and admissions associated with laboratory or physiologic abnormalities: a systematic-review. *PLoS One*. 2013;8(6):e66803. PMID [23826139]
4. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(4):616-31. PMID [22376048]
5. Naugler CT, Brymer C, Stolee P, Arcese ZA. Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool. *Can J Clin Pharmacol*. 2000;7(2):103-7. PMID [10958706]

6. Zhan C, Sangl J, Bierman AS, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW, et al. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA*. 2001;286(22):2823-9. PMID [11735757]
7. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5th ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
8. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet*. 2013;27. PMID [23992774]
9. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M, Holt FE. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD001191. PMID [19370562]
10. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD001190. PMID [16437430]
11. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD001747. PMID [16437436]
12. O'Brien JT, Burns A, Group BAPDC. Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2011;25(8):997-1019. PMID [21088041]
13. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD003154. PMID [16625572]
14. Novartis. Effects of Rivastigmine patch on activities of daily living and cognition in patients with severe dementia of the Alzheimer's type (ACTION) (Study Protocol CENA713DUS44, NCT00948766) and a 24 week open-label extension to study CENA713DUS44. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine (US); 2000. [capturado em 16 fev 2015]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00948766> NLM Identifier: NCT00948766
15. Burns A, Bernabei R, Bullock R, Cruz Jentoft AJ, Frolich L, Hock C, et al. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Neurol*. 2009;8(1):39-47. PMID [19042161]
16. Birks J, McGuinness B, Craig D. Rivastigmine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD004744. PMID [23728651]
17. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet neurol*. 2007;6(9):782-92. PMID [17689146]



18. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, Destee A, Tolosa E, Kutzelnigg A, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet neurol.* 2010;9(10):969-77. PMID [20729148]
19. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(3):CD006504. PMID [22419314]
20. Huey ED, Putnam KT, Grafman J. A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. *Neurology.* 2006;66(1):17-22. PMID [16401839]
21. Seitz DP, Brisbin S, Herrmann N, Rapoport MJ, Wilson K, Gill SS, et al. Efficacy and feasibility of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia in long term care: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13(6):503-6 e2. PMID [22342481]
22. Schwarz S, Froelich L, Burns A. Pharmacological treatment of dementia. *Curr Opin Psychiatry.* 2012;25(6):542-50. PMID [22992546]
23. Rodda J, Morgan S, Walker Z. Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine. *Int Psychogeriatr.* 2009;21(5):813-24. PMID [19538824]
24. Rojas-Fernandez C, Mikhail M. Contemporary concepts in the pharmacotherapy of depression in older people. *Can Pharm J (Ott).* 2012;145(3):128-35 e2. PMID [23509528]
25. Navarro V, Gasto C, Torres X, Masana G, Penades R, Guarch J, et al. Continuation/maintenance treatment with nortriptyline *versus* combined nortriptyline and ECT in late-life psychotic depression: a two-year randomized study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2008;16(6):498-505. PMID [18515694]
26. Gildengers AG, Mulsant BH, Begley AE, McShea M, Stack JA, Miller MD, et al. A pilot study of standardized treatment in geriatric bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005;13(4):319-23. PMID [15845758]
27. Sajatovic M, Gyulai L, Calabrese JR, Thompson TR, Wilson BG, White R, et al. Maintenance treatment outcomes in older patients with bipolar I disorder. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005;13(4):305-11. PMID [15845756]
28. van der Wurff FB, Stek ML, Hoogendijk WJ, Beekman AT. The efficacy and safety of ECT in depressed older adults: a literature review. *Int J Geriatr Psychiatry.*

2003;18(10):894-904. PMID [14533122]

29. Katz IR, Reynolds CF 3rd, Alexopoulos GS, Hackett D. Venlafaxine ER as a treatment for generalized anxiety disorder in older adults: pooled analysis of five randomized placebo-controlled clinical trials. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(1):18-25. PMID [12028242]

30. Mezhebovsky I, Magi K, She F, Datto C, Eriksson H. Double-blind, randomized study of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in older patients with generalized anxiety disorder. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28(6):615-25. PMID [23070803]



# **ELETROCONVULSOTERAPIA E OUTROS MÉTODOS DE NEURO MODULAÇÃO: EMTR E ETCC**

- ▶ **FERNANDA L. C. BAEZA**
- ▶ **THIAGO FERNANDO VASCONCELOS FREIRE**
- ▶ **MARCELO T. BERLIM**
- ▶ **PEDRO SCHESTATSKY**
- ▶ **MARCELO PIO DE ALMEIDA FLECK**

## **ELETROCONVULSOTERAPIA**

A ECT consiste na indução de convulsões generalizadas com duração limitada mediante a passagem de corrente elétrica pelo cérebro, para fins terapêuticos. Apesar de sua longa trajetória, e de ter sua eficácia extensamente comprovada na literatura, a ECT permanece sendo o tratamento mais controverso e polêmico da psiquiatria.

### **MECANISMO DE AÇÃO**

O mecanismo de ação exato da ECT ainda é desconhecido. Existem várias hipóteses que procuram explicar sua ação; entretanto, em razão de seu efeito abrangente, é pouco provável que um único mecanismo seja o responsável. A ECT possivelmente aumenta a disponibilidade de substratos endógenos que estariam diminuídos em determinados transtornos mentais. A teoria diencefálica relaciona o efeito da ECT à intensidade com que estruturas profundas do cérebro, que regulam o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, são estimuladas. Já a hipótese anticonvulsivante enfatiza os mecanismos compensatórios pós-ECT como associados ao seu efeito terapêutico. A ECT também tem propriedades anticonvulsivantes, sendo seu efeito terapêutico proporcional ao aumento do limiar convulsivo. A ECT aumenta a neurotransmissão gabaérgica, resultando em maior inibição tônica. Também tem efeito sobre a *upregulation* de

receptores de adenosina, um importante neuromodulador inibitório da ação de vários receptores.

Sabe-se que a ECT afeta múltiplas áreas do SNC, incluindo neurotransmissores, hormônios, neuropeptídeos e fatores neurotróficos, como BDNF. Porém, ainda não está bem estabelecida a relação causal entre alterações da atividade neurotrófica e a ação da ECT.

## INDICAÇÕES DE ECT

► **DEPRESSÃO** Em pacientes deprimidos, a resistência a fármacos é a principal indicação de ECT.<sup>1</sup> A ECT tem efeito terapêutico mais rápido que a medicação, o que é necessário em situações graves e urgentes, como catatonia e RS.<sup>2</sup> A American Psychiatric Association inclui essas situações como indicação de ECT como primeira escolha. Diversas metanálises comprovaram a eficácia da ECT na depressão. Ela é superior a antidepressivos e a ECT simulada.<sup>3</sup> Fatores como idade avançada, sintomas psicóticos e catatonia estão relacionados a melhor resposta a ECT. Pacientes com episódios mais longos ou transtornos da personalidade têm menos benefício com a técnica.

► **EPISÓDIO MANÍACO E MISTO** A ECT é benéfica no tratamento de episódios maníacos,<sup>4</sup> tendo efeito mais rápido que o lítio. Também é efetiva em episódios mistos resistentes ao tratamento.

► **ESQUIZOFRENIA** Com o advento da clozapina e de outros APAs, a ECT tornou-se a terceira linha no tratamento da esquizofrenia. Ainda assim, é bastante efetiva no episódio psicótico agudo e deve ser considerada especialmente em pacientes agressivos ou agitados.<sup>5</sup> Quando combinada com APs, a ECT é mais efetiva que qualquer um dos dois isoladamente. Estudos relatam sucesso da ECT no tratamento de manutenção para esquizofrenia.

► **CATATONIA** Na catatonia, a ECT é mais rápida e eficaz em relação ao tratamento com fármacos.<sup>6</sup>

► **OUTRAS INDICAÇÕES** Existem evidências que fundamentam o uso da ECT na SNM quando medidas iniciais não apresentam boa resposta. Dados mostram que a ECT melhora agudamente os sintomas motores da DP, independentemente da presença de transtorno psiquiátrico.<sup>7</sup> Por aumentar o limiar convulsivo, a ECT pode interromper *status epilepticus*<sup>8</sup> e tratar convulsões de difícil controle.

Segundo a força-tarefa da American Psychiatric Association, há situações em que a ECT pode ser indicada como primeira opção terapêutica:

1. necessidade de resposta rápida, pela gravidade do quadro, como RS ou desnutrição em função de sintomas depressivos;
2. os riscos de outros tratamentos superam os da ECT;
3. história de boa resposta a ECT ou de má resposta a tratamentos medicamentosos;
4. preferência do paciente.

Quando se opta por iniciar com tratamento medicamentoso, o encaminhamento posterior para ECT está indicado quando há (a) resistência ao tratamento inicial; (b) intolerância ou efeitos adversos com uso de medicamentos; (c) piora da condição médica ou psiquiátrica.

## RECOMENDAÇÕES PRÉ-ECT

► **AVALIAÇÃO CLÍNICA** A ECT é um procedimento bastante seguro. A taxa de mortalidade é de 0,002% por sessão e de 0,01% por paciente, que se aproxima do risco anestésico. Quando a ECT for indicada, entrevista e exame físico completos devem ser realizados. A avaliação laboratorial deve ser guiada por elementos relevantes da história médica. É importante investigar problemas odontológicos, pois a convulsão ocasiona uma contração da musculatura mandibular que não é passível de relaxamento. Radiografias da coluna devem ser realizadas em pacientes com achados positivos no exame físico ou com doenças que afetem o sistema ósseo. Testes laboratoriais específicos não são necessários para pacientes sem comorbidades, problemas médicos, que possam representar algum risco para anestesia.

Deve-se dosar eletrólitos em pacientes com doença renal estabelecida, ICC ou que usem medicações que causem alterações hidreletrolíticas. O ECG é recomendável para todos os candidatos a ECT e obrigatório para aqueles acima de 50 anos.

Pacientes com mais de 40 anos e/ou com comorbidade relevante devem preferentemente ser avaliados por anestesiológista. Deve-se avaliar história de DCV e cirurgias prévias – especialmente em relação ao tipo de anestesia e a complicações relacionadas.

Pacientes com a DP e outras doenças neurológicas, como doença de Alzheimer ou sequela de AVC, têm risco aumentado de desenvolver *delirium* interictal com ECT. Não existem contraindicações absolutas à ECT. Entretanto, algumas situações agregam mais risco ao procedimento, merecendo uma avaliação das relações de riscos e benefícios.

Infarto do miocárdio recente, DCV instável ou grave
Massa intracraniana ou aumento da pressão intracraniana
Infarto ou hemorragia cerebral recente
Aneurisma vascular
Doença pulmonar grave
Arritmia grave
ASA (American Society of Anesthesiologists) Classe 4 ou 5

## SITUAÇÕES ESPECÍFICAS

► **SISTEMA CARDIOVASCULAR** Complicações cardíacas são a maior causa de morbidade grave e mortalidade relacionada à ECT. Entretanto, complicações graves são raras e quase sempre ocorrem em idosos com DCV prévia. Além disso, mesmo pacientes com alto risco cardíaco toleram bem o procedimento. Pacientes com doença coronariana prévia devem ser avaliados com anamnese, exame físico e ECG antes da ECT. Para pacientes com doença instável ou descompensada, indica-se uma avaliação cardíaca mais aprofundada.

► **DOENÇAS NEUROLÓGICAS** Recomendações antigas consideravam os tumores cerebrais contraindicações absolutas para ECT. Porém, dados mais recentes mostram que a ECT é segura mesmo nessas situações. A presença de hipertensão intracraniana por qualquer causa é apontada por alguns autores como contraindicação relativa à ECT, embora existam relatos de caso sugerindo que, mesmo nessas condições, a ECT possa ser considerada em pacientes resistentes a outras formas de tratamento. Estudos mostram resposta satisfatória à ECT em pacientes com comorbidade com transtornos neurocognitivos, embora a probabilidade de ocorrência de *delirium* e déficit de memória seja maior. A gravidade desses efeitos adversos está relacionada ao grau de doença prévia.

► **GESTACÃO** Quando utilizada com a técnica adequada, a ECT não apresenta maior risco na gestação,<sup>9</sup> sendo segura nos três trimestres. Não há evidência de que a ECT precipite o trabalho de parto, nem há efeitos descritos a longo prazo sobre o feto. A ECT tem um papel importante no tratamento da mania na gestante, por conta do potencial teratogênico dos estabilizadores do humor. A American Psychiatric Association recomenda a ECT como tratamento de primeira linha em pacientes com episódios de humor na gestação.

► **CRIANÇAS E ADOLESCENTES** A American Psychiatric Association recomenda que dois consultores externos avaliem a indicação em crianças, e um em adolescentes.

As indicações, a resposta e os efeitos adversos são semelhantes aos observados em adultos.

► **IDOSOS** Em razão da maior probabilidade de comorbidades (especialmente cardíacas), a avaliação clínica de idosos deve ser cuidadosa. Idosos são mais suscetíveis a confusão mental pós-procedimento, particularmente se houver déficit cognitivo prévio.<sup>10</sup> O maior risco nessa faixa etária, contudo, é o anestésico.

**TABELA 2 ► MANEJO DE COMORBIDADES COMUNS EM PACIENTES COM INDICAÇÃO DE EC**

COMORBIDADE	MANEJO	OBSERVAÇÕES
HAS compensada (PA $\leq$ 140/90 mmHg)	Manter anti-hipertensivos <sup>†</sup> , com exceção de diuréticos (risco de perda urinária durante o procedimento).	A PA aumenta na fase pós-ictal.
HAS (PA > 140/90 mmHg)	Iniciar tratamento; adiar ECT até que PA < 140/90 mmHg.	
ICC descompensada ou doença valvar significativa	Adiar o procedimento até estabilização.	
ICC compensada ou leve	Ecocardiograma.	
IAM prévio	Aguardar 3 meses antes de iniciar ECT.	Em situações em que o risco psiquiátrico é alto, pesar risco vs. benefício.
Estenose aórtica	Ecocardiograma; consultar cardiologista e reavaliar indicação de ECT se estenose moderada ou grave.	
Marca-passo	Testar o marca-passo antes e depois da ECT.	
FA	Manter medicações; usar bloqueador do canal de cálcio, se necessário.	
Necessidade de anticoagulação	Manter INR até 3,5, a menos que haja risco de hemorragia intracraniana (massa intracraniana ou aneurisma).	
Asma ou DPOC	Suspender teofilina; havendo exacerbação, tratar antes de iniciar a ECT.	Teofilina está associada a convulsões prolongadas e aumenta o risco de <i>status epilepticus</i> .
Doença do refluxo gastroesofágico	Manter medicações para prevenir refluxo e possível aspiração. <sup>11*</sup>	
Diabetes	Medir glicemia antes e depois da ECT. Administrar metade da dose habitual da insulina de longa ação na manhã do procedimento. Adiar a dose dos hipoglicemiantes orais até que o paciente possa se alimentar. Insulina de curta ação para tratar elevações da glicemia.	
Gestação	Avaliação obstétrica e anestésica; podem ser	A gestação requer alterações na

	realizados: (a) monitoramento não invasivo do feto após 14-16 semanas de gestação, (b) cardiotocografia após 24 semanas, antes e após o procedimento.	técnica anestésica e posicionamento da paciente.
--	---	--

**Fonte:** Adaptada de Tess e Smetana.<sup>12</sup>

\* Recomenda-se que os medicamentos de uso contínuo citados tenham suas doses matinais administradas pelo menos 2 horas antes do procedimento, com uma pequena quantidade de água.

## USO CONCOMITANTE DE MEDICAMENTOS

Antidepressivos e APs em geral devem ser mantidos, pois têm efeito sinérgico com a ECT e não comprometem sua segurança. As doses matinais devem ser administradas após a sessão. O lítio tem potencial para aumentar os efeitos adversos cognitivos da ECT. Alguns estudos recomendam sua suspensão pelo risco de estados confusionais prolongados. Outros estudos, entretanto, sugerem a diminuição do nível sérico abaixo do terapêutico nos dias de ECT, suspendendo 1 ou 2 doses antes de cada sessão. Tricíclicos aumentam o risco de complicações cardiovasculares em pacientes com doença cardíaca, devendo-se considerar sua suspensão. IMAOs devem ser suspensos, devido ao risco de interação com anestésicos. Anticonvulsivantes podem necessitar de suspensão, por aumentarem o limiar convulsivo. Para pacientes epiléticos, caso não possam interromper o uso de anticonvulsivantes, recomenda-se diminuir a dose das medicações e/ou alterar o horário da administração. BZDs devem ser suspensos em razão de suas propriedades anticonvulsivantes. Se for necessário mantê-los, usa-se um agente com meia-vida curta e suspende-se a dose da noite anterior à ECT.

## TÉCNICA

As máquinas modernas de ECT produzem pulsos elétricos breves, de 1 a 2 ms, diferentes dos pulsos sinusoidais dos aparelhos antigos, que liberam maior fração de energia. Nos novos aparelhos é possível regular o tamanho do pulso, a frequência da onda, a duração do estímulo e a corrente oferecida, além de manter monitoramento por ECG e EEG. Recentemente, aparelhos que produzem pulsos ultrabreves (duração < 0,5 ms) têm sido utilizados. Evidências iniciais sugerem que a ECT unilateral direita com estímulo ultrabreve preserve a eficácia e reduza substancialmente os efeitos colaterais cognitivos. É recomendável que o paciente esteja em jejum de 12 horas. Como anestésico, usa-se metoexital (0,5-1,0 mg/kg) ou tiopental (3-5 mg/kg), logo antes da administração da ECT. O relaxante muscular (succinilcolina, 40-100 mg) é usado para amenizar a convulsão motora, diminuindo o risco de fraturas. É administrado após o início da ação anestésica. Para registrar o tempo de convulsão motora, um manguito é insuflado no braço direito do paciente, imediatamente antes da administração da succinilcolina, evitando que o relaxante muscular aja sobre o membro, que expressará a atividade motora. Deve-se manter a oxigenação do início da anestesia até o retorno da



respiração espontânea, para proteger o SNC da anoxia.

## **DETECÇÃO DO LIMIAR CONVULSIVO**

Para induzir uma convulsão na ECT, é utilizada uma carga elétrica acima do limiar convulsivo. Os meios e critérios usados para determinar a dosagem elétrica são sujeitos a debate. No entanto, essa é uma importante questão, porque a efetividade e os efeitos colaterais são influenciados pela carga elétrica utilizada.

Já que a efetividade da ECT funciona em janela, alguns autores destacam a importância da detecção do limiar convulsivo caso a caso. Outros, no entanto, preferem a dosagem pré-selecionada, pela maior praticidade. A desvantagem desse método – por basear-se em médias – é a possibilidade de usar doses superiores ou inferiores às necessárias. Doses excessivas aumentam o risco de déficit cognitivo e, ao ultrapassar a janela terapêutica, submetem o paciente a uma convulsão sem melhora clínica. Subdosagens podem não ser efetivas. O método de dosagem pré-selecionada é indicado a pacientes com alto risco clínico (p. ex., com infarto do miocárdio recente), em que a possibilidade de repetição do estímulo até obtenção da convulsão é arriscada, pois submete o paciente a estímulos ineficazes, mas não desprovidos de riscos, como bradicardias reflexas ao estímulo elétrico não convulsivante. A vantagem do método de detecção do limiar é sua precisão, individualizando a quantidade de energia necessária para cada paciente.

O limiar convulsivo é influenciado por diversos fatores<sup>13</sup> e aumenta ao longo de um curso de ECT intensivo, atingindo um platô na fase de continuação e de manutenção.

Para detectar o limiar convulsivo, seleciona-se a linha da Tabela 3 na qual o paciente se enquadra de acordo com o sexo e o posicionamento dos eletrodos. Se não convulsionar com os parâmetros propostos, passa-se para a linha abaixo, que corresponde a um aumento de 50% na quantidade de energia empregada. Se mesmo assim o paciente não convulsionar, deve-se seguir para a linha abaixo. Na detecção do limiar, recomenda-se que não se faça mais que 3 tentativas sucessivas, devido ao risco de bradiarritmia.

## **DOSAGEM DO ESTÍMULO ELÉTRICO**

A dose do estímulo elétrico deve ser suficiente para desencadear uma convulsão tônico-clônica de pelo menos 20 segundos observáveis clinicamente e pelo menos 25 segundos pelo EEG. A melhora clínica está associada com a relação entre a dose de estímulo elétrico e o limiar convulsivo, e não apenas com o valor absoluto da dosagem. Assim, estímulos muito acima do limiar são menos efetivos.<sup>15</sup> De acordo com a

proximidade entre o limiar convulsivo e o estímulo elétrico empregado, o estímulo é classificado como de (a) baixa dosagem, com energia imediatamente acima do limiar convulsivo, e de (b) alta dosagem: para o posicionamento unilateral, energia 3 a 6 vezes maior que o limiar; para o bilateral, 1,5 ou 2,5 vezes o limiar. A alta dosagem está associada a melhora mais rápida. Depois de encontrar o limiar convulsivo, se o posicionamento dos eletrodos for unilateral, recomenda-se a alta dosagem. Na sessão seguinte, administra-se 6 vezes a quantidade de energia necessária para encontrar o limiar. Por exemplo, se o limiar corresponde à terceira linha (80 mC), da segunda sessão em diante, usam-se os parâmetros que proporcionem uma quantidade de energia próxima a 6 vezes o limiar, arredondando para cima (linha 8, 576 mC). Para cada estímulo considerado inadequado, deve-se aumentar o valor da carga em 50%, avançando 1 linha na tabela. A dosagem elétrica deve aumentar de forma proporcional ao aumento do limiar entre as sessões. O aumento da dose deve considerar o tempo total de convulsão, a resposta clínica e os efeitos adversos cognitivos observados. Quando não há melhora, e os efeitos adversos são toleráveis, o aumento da dose do estímulo elétrico pode ser feito em 25% após cada 3 ou 6 sessões. Esse ajuste deve ser realizado no paciente que está tanto em esquema de dose pré-selecionada como individualizada.

#### **QUADRO 1 ► FATORES QUE INFLUENCIAM O LIMIAR CONVULSIVO E A DURAÇÃO DA CONVULSÃO<sup>13</sup>**

EFEITO PRÓ-CONVULSIVANTE	EFEITO ANTICONVULSIVANTE
Sexo feminino	Sexo masculino
Jovens	Idade avançada
Baixo limiar inicial	Alto limiar inicial
Posição D'Elia	BZDs
Adrenalina	Anticonvulsivantes
Cafeína	Triptofano
Psicoestimulantes	Lidocaína
Teofilina	Opioides
Reserpina	Clonidina
Abstinência de BZDs	Anestesia geral
Hiperoxigenação	Propofol

► **POSICIONAMENTO DOS ELETRODOS** O posicionamento dos eletrodos na

ECT afeta tanto a eficácia quanto o perfil de efeitos adversos cognitivos. Tradicionalmente, duas posições são utilizadas: (a) bitemporal (também referida como “bifrontotemporal” ou simplesmente “bilateral”) e (b) unilateral direita.

No posicionamento bilateral, os eletrodos são colocados bifrontotemporalmente, com o centro de cada eletrodo 2,5 centímetros acima do ponto médio da linha imaginária que vai do *tragus* da orelha ao canto externo do olho. No posicionamento unilateral, um eletrodo é colocado acima da área frontotemporal não dominante (em geral direita) e o outro no escalpo centroparietal não dominante, lateralmente ao vértice da linha média sagital – configuração chamada de D’Elia.

Os posicionamentos unilateral de alta dosagem e bilateral são igualmente eficazes, com certa preferência pelo unilateral, pelo menor déficit cognitivo. Observou-se, também, que a ECT unilateral de baixa dosagem tem eficácia marcadamente inferior à unilateral com alta dosagem. Atualmente, na prática clínica, costuma-se usar a ECT unilateral de alta dosagem por reunir eficácia com menos efeitos colaterais.

Outro posicionamento possível de eletrodos é o bifrontal. Essa modalidade não parece ser mais eficaz que a bilateral ou unilateral, mas parece haver benefícios modestos para domínios específicos da memória. A ECT bifrontal tem vantagens potenciais, mas, considerando a maior experiência com as demais modalidades, a ECT bifrontal ainda não é rotineiramente utilizada na maioria dos serviços.

## **A CONVULSÃO**

Com a estimulação elétrica, pretende-se que o paciente tenha uma convulsão do tipo tônico-clônica que, para ser considerada adequada, deve durar no mínimo 20 segundos, observáveis clinicamente, a partir da fase clônica. Pesquisas recentes têm buscado parâmetros mais fidedignos de adequação da convulsão, como tentativas de determinar mais precisamente o fim da convulsão observável e sua duração total, bem como discussões sobre uma possível maior importância do padrão do EEG sobre o tempo de convulsão propriamente dito. Quando não houver convulsão clínica, ou esta for mais curta que o esperado, ou, ainda, quando o tempo de convulsão for menor que 50% da anterior, considera-se a convulsão inadequada.

## **NÚMERO DE SESSÕES**

No tratamento agudo, o procedimento é realizado no início da manhã, em dias alternados, 2 ou 3 vezes por semana. A eficácia de 2 vezes por semana é semelhante à de 3 vezes, porém a de menor frequência resulta em tratamentos mais prolongados. Em média, são necessárias de 8 a 12 sessões. Na prática, a ECT deve ser mantida até que haja remissão dos sintomas ou até que se desenvolvam efeitos adversos que limitem o

procedimento. Recomenda-se a suspensão gradual, sempre que possível.

**TABELA 3 ► DETERMINAÇÃO DO LIMIAR CONVULSIVO E AUMENTO PROGRESSIVO DE PARÂMETROS<sup>14</sup>**

	PULSO (s)	FREQUÊNCIA (Hz)	DURAÇÃO (s)	CORRENTE (A)	CARGA (mC)
1 Feminino, D'Elia	1,0	40	0,5	0,8	32
2 Masculino, D'Elia ou feminino bilateral	1,0	40	0,75	0,8	48
3 Masculino, bilateral	1,0	40	1,25	0,8	80
4	1,0	40	2	0,8	128
5	1,0	60	2	0,8	192
6	1,0	90	2	0,8	288
7	1,4	90	2	0,8	403
8	2,0	90	2	0,8	576

s = segundos; Hz = Hertz; A = ampere; mC = miliCoulomb.

## EFEITOS ADVERSOS

Cefaleia é o efeito adverso mais comum, podendo ser manejada com paracetamol ou ibuprofeno. Náusea após o procedimento é comum, sendo resultado da anestesia e manipulação da via aérea. Pode-se fazer profilaxia com ondansetrona para pacientes com náusea significativa. Fraturas podem ocorrer em pacientes com osteoporose grave, sendo importante manter bom relaxamento muscular nesses casos. Lesões em dentes e língua podem ocorrer se não houver proteção adequada da mordida. A perda de um dente pode resultar em aspiração, por isso dentes vulneráveis devem ser estabilizados ou extraídos antes da ECT. Se o paciente não estiver em jejum, há risco de aspiração do conteúdo gástrico.

Agitação pós-ictal é relatada em 10% dos pacientes que se submetem a ECT. Podem apresentar desorientação, agitação psicomotora e/ou reações de pânico. Uso de lítio, disposição bilateral dos eletrodos e doses insuficientes de relaxantes musculares aumentam a incidência desse efeito adverso. No manejo inicial, deve-se manter o paciente contido, com acesso venoso e monitoramento eletrencefalográfico. Para controle da agitação, pode-se usar midazolam IV e, em casos refratários, propofol.<sup>16</sup>

*Delirium* interictal pode desenvolver-se durante o curso de ECT e persistir entre as sessões. É observado principalmente em idosos. Sua incidência é maior em pacientes com certas condições neurológicas (discutido anteriormente). Nesses casos, pode-se

evitar o *delirium* usando a disposição unilateral dos eletrodos, estímulo elétrico 3,5 vezes maior que o limiar convulsivo, e com intervalos de 3 ou 4 dias entre as sessões. Quando esse efeito adverso for identificado, a ECT deve ser suspensa até que o *delirium* esteja completamente resolvido.

Convulsões prolongadas (mais que 3 minutos) incidem em 1 a 2% dos casos. Substâncias como teofilina, lítio, cafeína e trazodona e condições como baixo limiar convulsivo e distúrbios hidreletrolíticos aumentam o risco dessa ocorrência. As convulsões prolongadas podem desencadear confusão pós-ictal e amnésia. Podem ser tratadas com diazepam 10 mg, IV, midazolam IV ou doses repetidas do anestésico usado. Se a atividade convulsiva permanecer, deve-se considerá-la como *status epilepticus*.

O *status epilepticus* é um estado convulsivo duradouro, decorrente de atividade convulsiva persistente ou repetitiva (sucessão de convulsões sem intervalo de recuperação da consciência). O *status epilepticus* está associado a aumento da morbimortalidade relacionada ao procedimento. Esse efeito adverso é relatado desde a introdução da ECT. Entretanto, o uso sistemático de anestesia geral e de relaxantes musculares reduziu sua incidência. O tratamento deve ser instaurado dentro de 10 minutos do início do quadro. No manejo inicial, usa-se diazepam (0,2 mg/kg IV), seguido de fenitoína, 18 a 20 mg/kg IV. Casos refratários devem ser manejados com fenobarbital (20 mg/kg) e, em último caso, com propofol ou midazolam. A ocorrência desse efeito adverso não é, em si, contraindicação à continuidade do tratamento. O paciente deve ser avaliado por um neurologista. A profilaxia com anticonvulsivantes pode ser suficiente para prevenir futuros episódios. O *status epilepticus* não convulsivo é o *status epilepticus* sem manifestações motoras. Essa rara complicação em geral é subdiagnosticada. Pode manifestar-se até 5 dias após o procedimento, com rebaixamento do sensório, crises de ausência, alterações de comportamento ou déficits de memória sem outra explicação. Os achados clínicos podem ser sutis, dificultando o diagnóstico. A detecção de atividade convulsiva no EEG confirma o diagnóstico na maioria dos casos. O manejo é idêntico ao do *status epilepticus* típico.<sup>17</sup>

## EFEITOS ADVERSOS COGNITIVOS

Os déficits cognitivos relacionados à memória são os efeitos colaterais mais importantes da ECT. Ensaios clínicos têm mostrado que o déficit na memória é mais grave com a ECT bilateral em comparação à unilateral<sup>18</sup> e proporcional à dosagem do estímulo elétrico.<sup>19</sup> O estímulo sinusoidal, das máquinas antigas, também está associado a maiores déficits cognitivos em relação ao pulso breve. Idade avançada, função intelectual pré-mórbida mais baixa e sexo feminino estão associados a maiores déficits.

As técnicas modernas de ECT, com onda de pulso breve, oxigenação adequada e posicionamento unilateral reduziram a incidência e a gravidade desse efeito. Estudos recentes têm sugerido que a redução da largura do pulso da corrente elétrica – de breve (0,5 milissegundos ou mais) para ultra breve (0,2-0,3 milissegundos) – possa diminuir os efeitos cognitivos, mantendo a eficácia.

O estado confusional agudo é resultado tanto da convulsão como da anestesia; costuma resolver-se em 10 a 30 minutos após o procedimento. A amnésia anterógrada é a diminuição da capacidade de reter novas informações. Ocorre durante a série de ECT e resolve-se em geral em até 2 semanas após a última sessão. A amnésia retrógrada é a dificuldade de recordar eventos ocorridos nas semanas ou meses anteriores à ECT. O déficit é maior e mais persistente para fatos de domínio público em comparação à memória autobiográfica. Esse déficit melhora mais vagarosamente que a amnésia anterógrada.

## **TRATAMENTO DE CONTINUAÇÃO E MANUTENÇÃO**

Após uma série de ECT, alguns pacientes podem se beneficiar de ECT de continuação (por 6 meses) ou manutenção (mais de 6 meses). Estudos mostram que é considerável a taxa de recaída após a conclusão de um curso de ECT.

Psicofármacos podem ser combinados com ECT de continuação e manutenção, com evidências de melhora adicional no seguimento. Em um estudo que acompanhou pacientes com depressão unipolar após o curso de ECT, a associação de nortriptilina e lítio apresentou taxa menor de recaída em relação a placebo e nortriptilina em monoterapia.<sup>20</sup>

Ainda não se sabe qual o melhor esquema de manutenção com ECT. O mais comum é que, após o tratamento agudo, se diminua progressivamente a frequência das sessões, passando primeiro para semanal, depois para quinzenal e, por fim, mensal. A duração total da manutenção também deve ser individualizada.

## **ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA**

A EMTr é uma técnica não invasiva de estimulação das células nervosas em áreas superficiais do cérebro. A EMTr envolve o uso de uma bobina sobre o couro cabeludo com o intuito de produzir um campo magnético que passa, com mínima resistência, pelo crânio e que é capaz de induzir um campo elétrico em áreas superficiais do córtex (i.e., 1,5-2 cm de profundidade). Quando fornecido com intensidade suficiente, o campo elétrico produz despolarização das células nervosas. Essa despolarização pode agir sobre um grupo específico de células nervosas, com efeitos específicos para o local de

estimulação, podendo incluir desde a ativação de um músculo periférico durante a estimulação cortical motora até a indução de sensações visuais durante a estimulação do córtex visual e a modulação de algumas funções cognitivas.

A estimulação repetida das células nervosas pode mudar gradualmente sua atividade ao longo do tempo. A EMTr de alta frequência (geralmente envolvendo 5-20 pulsos magnéticos por segundo ou uma frequência de 5-20 Hz) aumenta, em geral, a excitabilidade cortical; já a EMTr de baixa frequência (geralmente envolvendo 1 pulso por segundo ou uma frequência de 1 Hz) geralmente produz o efeito oposto – isto é, diminuição da excitabilidade cortical.

Devido a sua capacidade de induzir alterações duráveis na atividade cortical, a EMTr tem sido investigada como uma alternativa para o tratamento de vários transtornos neuropsiquiátricos, entre eles especialmente o TDM.

A EMTr é um método considerado ainda em fase experimental no Brasil, mas já é utilizada oficialmente em diferentes países, como os EUA e o Canadá, com eficácia reconhecida para o tratamento do TDM e com aplicações terapêuticas potenciais, por exemplo, na esquizofrenia, no TOC, na dor crônica e em casos de AVC.

## INDICAÇÕES DE EMTR

► **TRATAMENTO DA DEPRESSÃO MAIOR** Os primeiros resultados da EMTr para o tratamento do TDM foram obtidos quando estímulos de alta frequência foram aplicados ao CPFDL (em inglês DLPFC). Essa área de aplicação foi baseada na observação, por meio de PET, de que o CPFDL estaria geralmente hipoativo em pacientes deprimidos. Os estudos iniciais foram de curta duração (5-10 dias), mas estabeleceram que a EMTr apresentava algum efeito antidepressivo. Ao longo dos últimos anos, um grande número de ECRs tem sido realizado e demonstrado que a EMTr é um tratamento clinicamente eficaz para o TDM. Metanálises recentes demonstram que a EMTr ativa é claramente superior à EMTr placebo no tratamento do TDM, com tamanhos de efeito similares àqueles observados com o uso de medicações antidepressivas. Mais especificamente, as taxas de resposta e de remissão após uma média de aproximadamente 13 sessões de tratamento com a EMTr de alta frequência foram, respectivamente, de 29,3% e 18,6% (vs. 10,4% e 5% na EMTr placebo; n = 1,371); de baixa frequência, foram, respectivamente, de 38,2% e 34,6% (vs. 15,1% e 9,7% na EMTr placebo; n = 263).<sup>21,22</sup>

Dois grandes estudos multicêntricos foram realizados até o momento com a EMTr de alta frequência para o tratamento do TDM. O primeiro foi um ensaio clínico randomizado controlado conduzido por uma empresa privada (Neuronetics®)

envolvendo 300 pacientes que não haviam respondido a pelo menos uma tentativa de tratamento com medicação antidepressiva.<sup>23</sup> Esse estudo evidenciou um efeito antidepressivo significativo da EMTr de alta frequência após 30 sessões (i.e., taxas de resposta e de remissão de 24,5% e 15,5% vs. 13,7% e 8,9% com a EMTr placebo). Os resultados desse estudo foram utilizados no processo de aprovação do dispositivo nos EUA, obtida em 2008. O segundo estudo foi realizado pelo National Institute of Mental Health, envolvendo 190 pacientes.<sup>24</sup> Em comparação com a EMTr placebo, houve uma vantagem estatisticamente significativa, mas clinicamente limitada, da EMTr de alta frequência em termos da taxa de remissão após 20 sessões (i.e., 14,1% vs. 5,1%).

Uma metanálise recente verificou, ainda, o efeito da EMTr em pacientes que não haviam respondido a pelo menos 2 tratamentos anteriores com antidepressivos. Os pacientes submetidos a EMTr apresentaram 3 vezes mais chances de responder ao tratamento e 5 vezes mais chances de conseguir remissão completa em comparação aos que haviam sido submetidos a placebo.<sup>25</sup>

► **TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA** Um número considerável de estudos investigou a utilização da EMTr no tratamento de pacientes com esquizofrenia. Mais especificamente, a EMTr de baixa frequência aplicada ao córtex temporoparietal por 5 a 20 sessões tem demonstrado benefícios no tratamento a curto prazo de alucinações auditivas refratárias, com tamanho de efeito moderado quando comparada à EMTr placebo (Hedges'  $g = 0,44$ ,  $p < 0,0001$ ;  $n = 337$ ).<sup>26</sup> Entretanto, o impacto terapêutico no longo prazo da EMTr nas alucinações auditivas refratárias permanece incerto.

A EMTr de alta frequência aplicada, mais comumente, ao CPFDL tem sido utilizada para o tratamento de sintomas negativos da esquizofrenia. Uma metanálise recente demonstrou que a EMTr ativa foi superior à EMTr placebo na redução dos sintomas negativos, com tamanho de efeito moderado (Cohen's  $d = 0,43$ ,  $p = 0,03$ ;  $n = 213$ ).<sup>27</sup> Contudo, assim como no caso das alucinações auditivas refratárias, a durabilidade dos efeitos da EMTr sobre os sintomas negativos da esquizofrenia ainda não foi estabelecida.

Por ser a EMTr um tratamento ainda recente, sua técnica e suas indicações tanto para depressão como para esquizofrenia permanecem uma área em crescente evolução.

► **TRATAMENTO DE OUTROS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS** O uso da EMTr também foi avaliado para o tratamento de outros quadros psiquiátricos, como, por exemplo, mania, TOC, TEPT, TP e dependência química. Entretanto, a maioria desses estudos envolveu um número limitado de participantes, e seus resultados foram variáveis.



## SEGURANÇA, TOLERABILIDADE E CONTRAINDICAÇÕES

De modo geral, a EMTr parece ser relativamente segura e bem tolerada. Em relação aos efeitos colaterais associados à EMTr, sabe-se que eles variam de acordo com a intensidade, a frequência e o número de estímulos administrados por sessão. Em geral, a EMTr é bem tolerada, sendo seus principais efeitos colaterais cefaleia, dor no local da aplicação do estímulo, cervicalgia, odontalgia, zumbido temporário (o uso de protetores auditivos previne a ocorrência desse sintoma) e, muito raramente, indução de uma convulsão. Esses efeitos são variáveis entre os indivíduos, mas são vistos mais comumente com o uso da EMTr de alta frequência.

As contraindicações absolutas da EMTr incluem a presença de dispositivos metálicos em qualquer lugar da cabeça (incluindo os olhos, mas excluindo a boca) e história pessoal de epilepsia ou de convulsões. A presença de marca-passo, de cateter cardíaco ou de aumento da pressão intracraniana constitui contraindicação relativa ao uso da EMTr.

A EMTr no tratamento do TDM não parece produzir efeitos deletérios sobre a cognição, incluindo a memória. Uma preocupação em relação à EMTr de alta frequência, em particular, é o possível risco de indução de convulsões. Tal indução reduziu-se drasticamente com o uso de diretrizes de segurança introduzidas no fim dos anos de 1990, embora tenha, ainda, havido relatos ocasionais. Atualmente, esse efeito ocorre em cerca de 1,4% dos pacientes portadores de epilepsia e em menos de 1% dos indivíduos sem a doença. Mesmo sendo pouco frequente, sugere-se que o tratamento seja feito por pessoa treinada em manejo de crise convulsiva, em ambiente e com equipamento de suporte adequados para tal condição. A indução de um episódio vasovagal é outra possibilidade que pode confundir a interpretação de perda de consciência e deve ser suspeitada em pacientes com história de desmaios relacionados a outros procedimentos médicos.

## SITUAÇÕES ESPECIAIS

Há dados ainda limitados e incertos acerca da segurança da EMTr em populações especiais, com pequenos ensaios ou estudos durante a gravidez, no TDM em adolescentes, bem como em pacientes com uma variedade de síndromes neurológicas, como a DP.

## ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA

A ETCC (em inglês tDCS – *transcranial direct current stimulation*) é uma técnica

neuromodulatória que aplica corrente elétrica contínua sob áreas corticais facilitando ou inibindo a atividade neuronal espontânea.<sup>28</sup> O ressurgimento da ETCC ocorreu após o estudo de Priori e colaboradores,<sup>29</sup> seguido pelo trabalho de Nitsche e Paulus,<sup>30</sup> que demonstraram que uma corrente elétrica contínua pode ser efetivamente aplicada por meio de eletrodos cutâneos superficiais (ânodo e cátodo), gerando alterações bidirecionais na excitabilidade cortical. A orientação dos eletrodos fixados no escalpo definirá as mudanças na excitabilidade cerebral:<sup>31</sup> a estimulação anodal aumenta a excitabilidade cortical próxima à área em que está fixado o ânodo (eletrodo positivo), enquanto a estimulação catodal inibe a excitabilidade cortical adjacente à área onde está localizado o cátodo (eletrodo negativo).

## **MECANISMOS DE AÇÃO**

Ao contrário da EMT, a ETCC não induz despolarização do potencial de ação da membrana neuronal. Diferentemente, ela modula a atividade neuronal espontânea de base.<sup>32</sup> Os efeitos da estimulação cortical duram cerca de 1 hora, mesmo após a cessação do estímulo elétrico.<sup>33</sup> Assim, os mecanismos de ação da ETCC não podem ser atribuídos apenas às mudanças elétricas do potencial de membrana neuronal. De fato, estudos sugerem que a ETCC também modifique sinapses mediadas por NMDA, assim como a atividade gabaérgica.<sup>34</sup>

## **COLOCAÇÃO DE ELETRODOS**

A ETCC geralmente conta com um eletrodo ânodo e outro cátodo dispostos sobre o escalpo com o objetivo de modular uma área particular do cérebro.<sup>31</sup> O posicionamento dos eletrodos costuma ser determinado de acordo com o Sistema Internacional eletrencefalográfico 10-20. No caso do TDM – indicação mais bem estabelecida da ETCC –, o ânodo é colocado em F3 (CPFDL), e o cátodo, em F4 (córtex pré-frontal dorsolateral direito). Mais recentemente, uma touca com os eletrodos pré-fixados e com registro simultâneo de EEG foi desenvolvida.<sup>31</sup>

## **PARÂMETROS DA ETCC**

A dose da ETCC é definida pelos seguintes parâmetros:<sup>28</sup> (a) intensidade de corrente (medida em amperes); (b) duração do estímulo; e (c) montagem dos eletrodos (tamanho e posição). A densidade de corrente (corrente elétrica dividida pelo tamanho do eletrodo) é também um parâmetro importante e bastante utilizado entre os especialistas em neuromodulação, especialmente para definir a segurança do método. Para a colocação correta dos eletrodos, recomenda-se a leitura do artigo específico.<sup>35</sup> O tamanho mais utilizado de eletrodo é de 25 a 35 cm<sup>2</sup>, com correntes de 1 a 2 mA

(gerando densidades de 0,28 a 0,80 A/m<sup>2</sup>), por cerca de 20 a 40 minutos.

## **EFEITOS ADVERSOS**

Alguns estudos que têm focado especificamente na segurança da ETCC<sup>36</sup> revisaram os efeitos adversos em 77 sujeitos saudáveis e 25 pacientes submetidos a um total de 567 sessões de 1 mA. Os efeitos adversos mais comuns relatados foram sensações de picada (75%), coceira leve (30%), fadiga moderada (35%) e cefaleia (11,8%). Curiosamente, esses efeitos não diferiram significativamente dos efeitos observados no grupo de estimulação placebo.

## **CONTRAINDICAÇÕES**

Os sujeitos devem estar livres de doenças médicas instáveis ou condições que aumentem o risco de efeitos adversos da ETCC, como epilepsia refratária. Deve-se evitar o uso da ETCC naqueles sujeitos com implantes metálicos próximos aos eletrodos. Não foi relatada ocorrência de convulsões em pacientes com epilepsia ativa.<sup>37</sup>

## **INDICAÇÕES CLÍNICAS**

A indicação clínica para uso da ETCC, com evidências promissoras, é no TDM. Um estudo<sup>38</sup> recente avaliou 120 pacientes em 4 grupos: 1) sertralina placebo + ETCC placebo; 2) sertralina ativa + ETCC placebo; 3) sertralina placebo + ETCC ativa; e 4) sertralina ativa + ETCC ativa. Ao fim de 6 semanas, houve maior redução dos sintomas depressivos no grupo com sertralina e ETCC ativas em comparação com os demais grupos. A principal crítica do estudo, no entanto, foi a dose de 50 mg, considerada por muitos psiquiatras subterapêutica. Um próximo estudo nos mesmos moldes, dessa vez utilizando o escitalopram 20 mg, está prestes a ser concluído. Uma recente metanálise corroborou os resultados iniciais da eficácia da ETCC no alívio dos sintomas de depressão.<sup>39</sup> No entanto, são necessários mais estudos que confirmem essas primeiras impressões e que possam definir melhor as características do paciente deprimido que pode responder a esse novo método.

## **CONCLUSÕES**

Estudos iniciais sugerem que a ETCC é um método efetivo para tratamento do TDM, especialmente naqueles pacientes com formas leve ou moderada da doença. Esses primeiros estudos abrem caminho para novas pesquisas, como, por exemplo, para ainda identificar as características dos pacientes que podem se beneficiar desse novo método, o número de sessões necessárias, o tempo de duração do efeito, o uso como terapia de

manutenção e na prevenção de recaídas, etc. Também abrem caminho para a investigação da eficácia/efetividade da ETCC em outros transtornos psiquiátricos.<sup>28</sup> Evidências iniciais sugerem que ela possa ser útil como adjuvante no tratamento dos transtornos relacionados com o uso de substâncias e adicionada à psicoterapia em pacientes refratários. Suas principais vantagens, além de minimamente invasiva, são segurança, portabilidade e custo reduzido.

## REFERÊNCIAS

1. Husain SS, Kevan IM, Linnell R, Scott AI. Electroconvulsive therapy in depressive illness that has not responded to drug treatment. *J Affect Disord*. 2004;83(2-3):121-6. PMID [15555704]
2. Kellner CH, Fink M, Knapp R, Petrides G, Husain M, Rumman T, et al. Relief of expressed suicidal intent by ECT: a consortium for research in ECT study. *Am J Psychiatry*. 2005;162(5):977-82. PMID [15863801]
3. Kho KH, van Vreeswijk MF, Simpson S, Zwinderman AH. A meta-analysis of electroconvulsive therapy efficacy in depression. *J ECT*. 2003;19(3):139-47. PMID [12972983]
4. Fink M. Treating bipolar affective disorder. ECT is effective. *BMJ*. 2001;322(7282):365-6. PMID [11229383]
5. Hirose S, Ashby CR, Mills MJ. Effectiveness of ECT combined with risperidone against aggression in schizophrenia. *J ECT*. 2001;17(1):22-6. PMID [11281510]
6. Taylor MA, Fink M. Catatonia in psychiatric classification: a home of its own. *Am J Psychiatry*. 2003;160(7):1233-41. PMID [12832234]
7. Fregni F, Simon DK, Wu A, Pascual-Leone A. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(12):1614-23. PMID [16291882]
8. Lisanby SH, Bazil CW, Resor SR, Nobler MS, Finck DA, Sackeim HA. ECT in the treatment of status epilepticus. *J ECT*. 2001;17(3):210-5. PMID [11528315]
9. Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, Oberlander TF, Dell DL, Stotland N, et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009;31(5):403-13. PMID [19701065]
10. Royal College of Psychiatrists, Freeman C, editors. The ECT handbook : the second report of the Royal College of Psychiatrists' Special Committee on ECT. London: Royal College of Psychiatrists; 1995.

11. American Psychiatric Association. The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training and privileging: a task force report of the American Psychiatric Association. 2nd ed. Washington: American Psychiatric Association Press; 2001.
12. Tess AV, Smetana GW. Medical evaluation of patients undergoing electroconvulsive therapy. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1437-44. PMID [19339723]
13. Boylan LS, Haskett RF, Mulsant BH, Greenberg RM, Prudic J, Spicknall K, et al. Determinants of seizure threshold in ECT: benzodiazepine use, anesthetic dosage, and other factors. *J ECT*. 2000;16(1):3-18. PMID [10735327]
14. Coffey CE, Lucke J, Weiner RD, Krystal AD, Aque M. Seizure threshold in electroconvulsive therapy: I. Initial seizure threshold. *Biol Psychiatry*. 1995;37(10):713-20. PMID [7640326]
15. Antunes PB, Rosa MA, Belmonte-de-Abreu PS, Lobato MI, Fleck MP. Electroconvulsive therapy in major depression: current aspects. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009;31 Suppl 1:S26-33. PMID [19565148]
16. O'Reardon JP, Takieddine N, Datto CJ, Augoustides JG. Propofol for the management of emergence agitation after electroconvulsive therapy: review of a case series. *J ECT*. 2006;22(4):247-52. PMID [17143155]
17. Cristancho MA, Alici Y, Augoustides JG, O'Reardon JP. Uncommon but serious complications associated with electroconvulsive therapy: recognition and management for the clinician. *Curr Psychiatry Rep*. 2008;10(6):474-80. PMID [18980730]
18. Sackeim HA, Prudic J, Fuller R, Keilp J, Lavori PW, Olfson M. The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(1):244-54. PMID [16936712]
19. McCall WV, Reboussin DM, Weiner RD, Sackeim HA. Titrated moderately suprathreshold vs fixed high-dose right unilateral electroconvulsive therapy: acute antidepressant and cognitive effects. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(5):438-44. PMID [10807483]
20. Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, Thase ME, Mann JJ, Pettinati HM, et al. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(10):1299-307. PMID [11255384]
21. Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med*.

2014;44(2):225-39. PMID [23507264]

22. Berlim MT, Van den Eynde F, Jeff Daskalakis Z. Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(4):543-51. PMID [23249815]

23. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2007;62(11):1208-16. PMID [17573044]

24. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(5):507-16. PMID [20439832]

25. Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, Gartlehner G, Hansen RA, Brode S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(5):477-89. PMID [24922485]

26. Slotema CW, Aleman A, Daskalakis ZJ, Sommer IE. Meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory verbal hallucinations: update and effects after one month. *Schizophr Res*. 2012;142(1-3):40-5. PMID [23031191]

27. Dlabac-de Lange JJ, Knegtering R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(4):411-8. PMID [20361909]

28. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul*. 2012;5:175-95. PMID [22037126]

29. Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport*. 1998;9(10):2257-60. PMID [9694210]

30. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 2000;527 Pt 3:633-9. PMID [10990547]

31. Schestatsky P, Morales-Quezada L, Fregni F. Simultaneous EEG monitoring during transcranial direct current stimulation. *J Vis Exp*. 2013;17;(76). PMID [23851401]

32. Priori A, Hallett M, Rothwell JC. Repetitive transcranial magnetic stimulation or

transcranial direct current stimulation? *Brain Stimul.* 2009;2(4):241-5. PMID [20633424]

33. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology.* 2001;57(10):1899-901. PMID [11723286]

34. Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, O'Shea J, Wylezinska M, Kincses ZT, et al. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci.* 2009;29(16):5202-6. PMID [19386916]

35. DaSilva AF, Volz MS, Bikson M, Fregni F. Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *J Vis Exp.* 2011;(51): 2744. PMID [21654618]

36. Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull.* 2007;72(4-6):208-14. PMID [17452283]

37. Brunoni AR, Ferrucci R, Bortolomasi M, Vergari M, Tadini L, Boggio PS, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar vs. bipolar depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(1):96-101. PMID [20854868]

38. Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanão TA, de Oliveira JF, Goulart A, et al. The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(4):383-91. PMID [23389323]

39. Shiozawa P, Fregni F, Benseñor IM, Lotufo PA, Berlim MT, Daskalakis JZ, et al. Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17(9):1443-52. PMID [24713139]

SEÇÃO

3



# **EFEITOS COLATERAIS E SEU MANEJO**

**CAROLINA BENEDETTO GALLOIS**

**LUCIANA LOPES MOREIRA**

**LÚCIO CARDON**

**MÁRIO TREGNAGO BARCELLOS**

**PEDRO LOPES RITTER**

**ARISTIDES VOLPATO CORDIOLI**



## ABSTINÊNCIA

Ver também *Síndrome de Retirada ou de Descontinuação*.

É uma síndrome específica que ocorre com a retirada dos BZDs e barbitúricos, decorrente de adaptações do SNC a essas substâncias e tendo relação direta com seu potencial de causar abuso ou dependência. Embora possam surgir alguns sintomas parecidos com os da síndrome de abstinência na interrupção abrupta dos APAs e antidepressivos, seu uso não provoca dependência, e, nesses casos, prefere-se utilizar a expressão “síndrome de retirada ou de descontinuação”.

Neste tópico, será abordada apenas a síndrome de abstinência propriamente dita, associada aos BZDs e aos barbitúricos.

As características da síndrome de abstinência de BZDs são muito semelhantes a um quadro de ansiedade: inquietude, ansiedade, taquicardia, insônia, agitação, fraqueza, cefaleia, dores musculares, letargia, tremores, náuseas, vômitos, diarreia, câibras, hipotensão, tonturas, hipersensibilidade a estímulos, alucinações ou ilusões táteis ou auditivas, disforia, etc. Nos casos mais graves, podem ocorrer convulsões, *delirium* e sintomas psicóticos.

A duração é variável, e os sintomas físicos raramente ultrapassam 7 a 10 dias. Foi descrito, ainda, que a retirada abrupta do alprazolam pode induzir uma reação do tipo maníaca.

Os sintomas de abstinência devem ser distinguidos dos sintomas de rebote e de recaída. O rebote é o surgimento de ansiedade em níveis que podem ser até superiores aos que existiam antes do início do tratamento. Essa é, provavelmente, a primeira manifestação de alteração dos receptores em função do uso crônico de BZDs. Os sintomas de recaída são o retorno dos sintomas do transtorno subjacente.

Os barbitúricos estão associados a grande risco de abuso e ao desenvolvimento de tolerância e de dependência. O fato de a janela terapêutica ser estreita torna uma intoxicação facilmente letal. Os sintomas de abstinência dos barbitúricos são muito semelhantes aos dos BZDs, porém mais acentuados.

A síndrome de abstinência ocorre mais frequentemente quando são usados os BZDs de meia-vida mais curta e quando a retirada é abrupta, devido à rápida queda dos níveis séricos dessas substâncias. Sabe-se que quanto mais intensa e menos duradoura for a reação provocada por uma substância química (medicamento ou droga) no comportamento do indivíduo, maior será seu potencial de provocar síndrome de abstinência e, como consequência, abuso e dependência.

As doses e o tempo de uso também influenciam na ocorrência da síndrome. São preditores de quadros mais intensos a presença de sintomas residuais de ansiedade, depressão ou TP por ocasião do início da retirada e o gênero feminino.

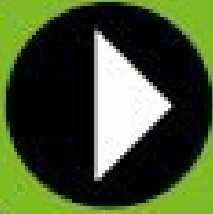
No caso de BZDs com meia-vida mais longa e compostos de eliminação mais lenta, como o diazepam, a abstinência pode ocorrer 2 ou mais semanas após a interrupção do uso. Já com compostos de meia-vida mais curta, como o lorazepam, o quadro clássico é o aparecimento de sintomas em 12 a 16 horas após a última dose, podendo durar de 3 a 6 semanas ou até meses. Esses sintomas são facilmente revertidos com a reposição e a retirada gradual feita com BZDs de longa ação, como diazepam e clordiazepóxido. Os BZDs de meia-vida curta, administrados à noite para o tratamento de insônia, por exemplo, podem causar sintomas de ansiedade de rebote durante o dia, pela diminuição de seus níveis séricos. Esse quadro se assemelha a um quadro de abstinência e conduz a aumento da dose e da frequência de uso dessas substâncias por automedicação.

Em relação ao mecanismo da síndrome de abstinência, especula-se que ocorra uma alteração no complexo receptor BZD/GABA, o que representa uma adaptação do SNC ao uso crônico de substâncias (diminuição na sensibilidade ou alguma outra alteração no próprio receptor). Podem ocorrer, ainda, súbita hipofunção do complexo e liberação por desinibição de outros sistemas, como o serotoninérgico ou o noradrenérgico.

## ► MANEJO

- Inicialmente se faz a troca do BZD de meia-vida curta para um de intermediária ou longa ação (clonazepam ou diazepam) e a retirada gradual de acordo com os sinais e os sintomas do quadro de abstinência.
- Quando a retirada for mais difícil, pode-se tentar o uso de carbamazepina associada ao BZD até se atingir níveis plasmáticos de 4 a 8  $\mu$ /L e, então, retirar o BZD.
- Agonistas parciais (abecarnil), AVP, antidepressivos (trazodona), clonidina e propranolol mostraram-se pouco efetivos e semelhantes à retirada gradual. Existe relato de caso de diminuição da fissura e de sintomas de abstinência de BZDs com o uso de agomelatina.<sup>1</sup>

- ▶ Flumazenil (10 mg IV) reduziu em 35% a gravidade dos sintomas de abstinência.
- ▶ Medicamentos com ação no receptor GABA A, como a gabapentina, demonstraram utilidade para o tratamento da síndrome de abstinência por BZDs e álcool.
- ▶ Em pacientes com TOC e transtornos de ansiedade como TP, fobias e TAG, evitar o uso prolongado de BZDs, preferindo o uso do antidepressivo indicado.
- ▶ Em alguns casos, é necessária a hospitalização para a retirada da substância.
- ▶ Nos quadros de ansiedade ou de insônia situacionais, usar BZDs pelo menor tempo possível e na menor dose necessária para o controle dos sintomas.
- ▶ Evitar o uso de BZDs em indivíduos com fatores de risco para abuso e dependência de substâncias, exceto para o tratamento agudo da abstinência.
- ▶ Para a prevenção de convulsões, podem ser utilizados anticonvulsivantes.
- ▶ Poderá ocorrer quadro de polineuropatia em pacientes com dependência de BZDs durante a abstinência; por isso, pode ser necessária a complementação com vitaminas do complexo B.



## ACATISIA

Ver também *Síndrome Extrapiramidal*.

Acatisia tem origem na palavra grega *akathisin*, que significa dificuldade de permanecer sentado. É a sensação subjetiva intensa e desagradável de inquietação, associada à impossibilidade de permanecer sem se movimentar. É acompanhada de desassossego ou pernas inquietas, movimentos repetidos alternando os pés na posição ereta, necessidade de se movimentar para aliviar a inquietação e incapacidade de sentar ou de ficar parado por alguns minutos. É comum com o uso de APs de alta potência (haloperidol, flufenazina), ou mesmo atípicos, como o aripiprazol e a risperidona, podendo, ainda, ocorrer com os demais APs, e parece estar relacionada ao bloqueio dos receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>. Quetiapina, olanzapina e clozapina têm menor potencial de indução de acatisia. A acatisia pode aparecer desde o 1º ou o 2º dia ou até várias semanas após o início do uso do medicamento. Também pode surgir tardiamente, mesmo sem alteração de dose de medicação, ou, ainda, logo após a redução da dose ou a retirada do fármaco. É mais comum que ocorra quando existe associação com antidepressivos e estabilizadores do humor. É importante distinguir do sintoma ansiedade, pois o aumento da dose do AP com o intuito de reduzi-la pode agravar ainda mais o quadro.

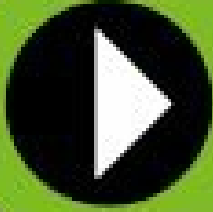
Acatisia também pode ocorrer com o uso dos ISRSs, lítio e mirtazapina, sobretudo quando forem utilizadas doses altas. Raramente se desenvolve com o uso de ADTs.

Os fatores de risco para acatisia são: sexo feminino, idade avançada, déficit cognitivo, neurolépticos de alta potência ou rápido aumento da dose, sintomas negativos da esquizofrenia e deficiência de ferro.

## ▶ MANEJO

É importante ressaltar que, embora as recomendações citadas a seguir sejam endossadas pela prática clínica de especialistas, revisões sistemáticas recentes não encontraram evidências consistentes de efetividade de nenhum fármaco para o tratamento da acatisia provocada por medicamentos.<sup>2</sup>

- ▶ Inicialmente, tentar reduzir a dose do medicamento.
- ▶ Substituir por um AP menos potente, como, por exemplo, trocar haloperidol por tioridazina ou por APAs.
- ▶ Quando o paciente utiliza um APT de alta potência e apresenta apenas acatisia como efeito colateral e nenhum outro ECE, pode-se adotar uma das seguintes medidas, listadas por ordem de preferência:
  - $\beta$ -bloqueador (propranolol), 20 a 40 mg, 3 vezes ao dia;
  - BZD: lorazepam, 1 mg, 3 vezes ao dia, ou clonazepam, 0,5 mg, 2 vezes ao dia. É a estratégia mais bem estudada e a mais efetiva em curto prazo;
  - clonidina, 0,1 mg, 3 vezes ao dia;
  - amantadina, 100 a 200 mg, 2 vezes ao dia – melhora rapidamente os sinais de acatisia, mas o efeito pode se dissipar em poucas semanas após o início da medicação;
  - trazodona (100 mg/dia) e mirtazapina.
- ▶ Relatos de caso sugerem que o uso de gabapentina também pode aliviar os sintomas da acatisia.
- ▶ Quando o paciente usa AP e, além da acatisia, apresenta outros ECEs, pode-se usar:
  - anticolinérgico (biperideno), 1 a 3 mg, 2 vezes ao dia; ou
  - anticolinérgico +  $\beta$ -bloqueador (biperideno + propranolol), 10 a 30 mg, 3 vezes ao dia; ou
  - anticolinérgico + BZD (biperideno + lorazepam), 1 mg, 3 vezes ao dia, ou clonazepam, 0,5 mg, 2 vezes ao dia.
- ▶ Se a acatisia for um sintoma crônico, uma maneira efetiva pode ser trocar o APT por clozapina. Em baixas doses (20 a 200 mg), a clozapina pode ser efetiva.
- ▶ Na acatisia provocada por ISRSs, pode-se utilizar uma das seguintes medidas:
  - reduzir a dose do ISRS;
  - associar BZD ou propranolol;
  - usar biperideno (5 mg/dia) associado a propranolol (60 mg/dia).
- ▶ Antagonistas do receptor 5-HT<sub>2A</sub> parecem ser efetivos no tratamento da acatisia.<sup>3</sup>



## ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

Estudos controlados, entre 1999 e 2003, mostraram aumento significativo do risco de isquemia transitória ou acidente cerebrovascular com o uso de risperidona em pacientes idosos com demência. Em pesquisas posteriores, esses dados não foram replicados. Apesar disso, há um alerta da FDA com relação ao uso de APSGs e ao risco aumentado de AVC em pacientes idosos com transtorno neurocognitivo (demência).

### ▶ MANEJO

- ▶ Avaliar a existência de patologia vascular de base e a relação risco/benefício do uso de APs, principalmente na população idosa com transtornos neurocognitivos.



## ACINESIA

Ver também *Parkinsonismo* e *Síndrome Extrapiramidal*.

É uma característica do parkinsonismo, em conjunto com tremor e rigidez. Consiste em redução acentuada de movimentos, da expressão e mímica faciais, dos gestos e da fala, sendo uma manifestação do bloqueio dopaminérgico no trato nigroestriatal provocado por diversos medicamentos. É comum no uso dos APTs, em especial os de alta potência. Pode ocorrer também com antidepressivos e lítio.

### ▶ MANEJO

- ▶ Reduzir a dose do AP ou trocar para um APA.
- ▶ Usar anticolinérgico (biperideno) ou amantadina se a estratégia anterior não for possível ou não for efetiva.<sup>2</sup>





## ACNE

A acne vulgar é uma doença dos folículos sebáceos em que há uma obstrução no ducto da glândula sebácea, seguida de alterações de origem inflamatória e bacteriana. Já as erupções acneiformes podem ser causadas por hormônios, vitaminas B<sub>12</sub> e B<sub>6</sub>, isoniazida, lítio e azatioprina. Diferentes fármacos podem predispor à erupção acneiforme. O lítio tem sido associado tanto com a precipitação quanto com a exacerbação da acne (em até 15% dos pacientes). É comum que a erupção acneiforme induzida pelo lítio seja distinta em morfologia e distribuição da acne vulgar. A erupção acneiforme induzida por fármaco tende a ser monomórfica e afetar predominantemente o tronco em relação à face. Apesar de ser um efeito colateral mais raro do que com o lítio, tem sido descrita a ocorrência de acne com o uso de carbamazepina, AVP, ISRSs, amineptina, aripiprazol, lamotrigina e dissulfiram.

## ▶ MANEJO

- ▶ A melhora espontânea pode ocorrer mesmo com a continuação do medicamento, de modo que a observação do quadro pode ser o suficiente.
- ▶ A redução na dose ou a descontinuação da medicação podem ser necessárias.
- ▶ O agente preferido para acne grau I (comedoniana) tem sido ácido retinoico tópico em loções, cremes ou gel. Durante o tratamento, é imprescindível o uso de protetor solar com FPS maior que 15 e evitar a exposição ao sol, devido ao risco de irritação. Deve-se atentar para não aplicar nas mucosas. Esse tratamento deve ser evitado durante a gestação.
- ▶ Outra opção é o peróxido de benzoíla em concentrações que variam de 2,5 a 10%, que, além de esfoliativo, é antibacteriano.
- ▶ Em situações mais graves, pode ser necessária consultoria dermatológica. Com orientação do especialista, é possível o uso de isotretinoína, no caso de o fármaco associado à acne ser imprescindível. Existe risco de exacerbação de sintomas de humor e ideação suicida como uso da isotretinoína, além do efeito teratogênico.
- ▶ Quando é imprescindível o uso do medicamento, pode ser cogitada a troca por outro que não cause acne.



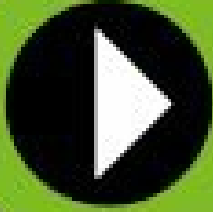
## AFTAS (LESÕES ORAIS)

Aftas são lesões ulcerosas benignas de 3 a 10 mm de diâmetro que surgem por inúmeras causas: trauma físico, estresse, deficiência imunológica, entre outras. Duram cerca de 1 a 2 semanas e costumam remitir de forma espontânea.

Lesões orais que aparecem dentro dos primeiros dias ou semanas após o início de uma medicação podem estar associadas ao medicamento. Casos de aftas ou mucosite foram associados raramente ao uso de carbamazepina, olanzapina, lítio, fluoxetina,  $\beta$ -bloqueadores e meprobamato. Está descrito um caso de dor gengival com o uso de ziprasidona em altas doses.

### ▶ MANEJO

- ▶ Alívio da dor causada pelas lesões pode ser alcançado com o uso de solução de lidocaína e difenidramina e antiácidos.



## AGITAÇÃO

Ver também *Agressividade e Ansiedade*.

Um quadro de agitação iatrogênica pode ser induzido por fármacos e ocorre mais comumente em idosos. Pode ocorrer como efeito colateral nos quadros de intoxicação atropínica ou devido aos efeitos anticolinérgicos, em todas as situações em que sejam utilizados psicofármacos com esse tipo de ação: antidepressivos, APs sedativos, anticolinérgicos. Pode ocorrer, ainda, como efeito paradoxal dos BZDs e no início do uso de ISRSs, IRSNs, bupropiona, atomoxetina e ADTs como a clomipramina.

### ▶ MANEJO

- ▶ Dependendo da intensidade dos sintomas, pode ser necessário suspender ou reduzir a dose do medicamento e trocá-lo por outro que não provoque esse efeito.
- ▶ No caso dos antidepressivos, trata-se de um efeito que tende a desaparecer após as primeiras semanas de uso, não sendo muito intenso. Caso a agitação seja muito intensa, é interessante suspender o medicamento e reiniciar com doses bem menores, as quais devem ser aumentadas mais lentamente, o que, em geral, funciona bem, em especial com ISRSs.
- ▶ Outra estratégia pode ser associar um BZD nessas primeiras semanas ou, ainda, tratar sintomaticamente com APs ou  $\beta$ -bloqueadores.
- ▶ Particularmente em pacientes com TP, é muito comum a chamada “piora inicial”, que se manifesta especialmente por inquietude no início do tratamento. A maneira mais eficaz de evitar tal desconforto é iniciar o tratamento com baixas doses e escalonar o fármaco de forma lenta e gradual.



## AGRANULOCITOSE

Ver também *Anemia Aplásica*.

Caracteriza-se pela diminuição dos glóbulos brancos (polimorfonucleares) para menos de  $500/\text{mm}^3$ . Pode ocorrer, embora muito raramente, com os APs de baixa potência, como clorpromazina e tioridazina, com carbamazepina e AVP. Leucopenia transitória e benigna ( $< 5.000/\text{mm}^3$ ) ocorre em 30% dos pacientes nos primeiros 6 meses de uso da carbamazepina. Casos de neutropenia e agranulocitose também foram relatados com olanzapina, risperidona e quetiapina.<sup>4</sup> Dados apontam para a possibilidade dessa alteração hematológica em usuários de lamotrigina e mirtazapina. O uso de longo prazo de clordiazepóxido, diazepam, midazolam e modafinila foi relacionado a agranulocitose em raras situações. Nesses pacientes, a suspensão do fármaco trouxe melhora rápida do quadro.

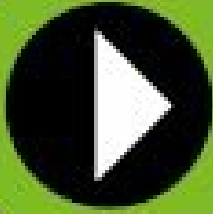
A agranulocitose é mais comum e grave com a clozapina, com incidência cumulativa de agranulocitose de 0,8% depois de 4 semanas ou mais de tratamento. O risco maior é nos primeiros 3 a 6 meses de tratamento, em mulheres e idosos, na coadministração com outras substâncias que causam agranulocitose e de acordo com a suscetibilidade genética individual. Existe relato de neutropenia induzida por clozapina após 19 anos de uso da substância.

### ▶ MANEJO

- ▶ Durante o uso de APs de baixa potência (p. ex., clorpromazina), não é necessária a contagem sanguínea frequente e regular. Entretanto, se o paciente apresentar febre e dor de garganta nos 3 primeiros meses de tratamento, é preciso fazer hemograma de urgência. Se a contagem de leucócitos for menor do que  $3.000 \text{ células}/\text{mm}^3$ , suspender o medicamento e solicitar consultoria hematológica.
- ▶ Em relação ao uso da clozapina, uma queda de 15% em relação à contagem anterior prediz o desenvolvimento de agranulocitose em 75 dias, de forma que o monitoramento hematológico se faz necessário. Deve ser realizado semanalmente hemograma completo, com diferencial e contagem de plaquetas durante as primeiras

18 semanas de tratamento, já que o risco de agranulocitose é maior no período compreendido entre 8 e 24 semanas de uso. Em seguida, deve ser feito controle mensal durante todo o tratamento e mesmo alguns meses após a suspensão do medicamento. Diminuição de 50% dos níveis basais (hemograma inicial) ou contagem abaixo de 3.000 leucócitos/mm<sup>3</sup> são o critério para suspensão imediata da substância. Nesse caso, deve-se solicitar consultoria hematológica.

- ▶ O uso de filgrastima pode ser útil no tratamento da agranulocitose provocada por clozapina.<sup>5</sup>
- ▶ O quadro regride depois de 2 a 3 semanas. Entretanto, essa reversão pode demorar se a clozapina for substituída por olanzapina.
- ▶ Os pacientes não devem voltar a utilizar a clozapina, pois a agranulocitose tende a recorrer. Em casos excepcionais, nos quais existe risco muito elevado de recaída com quadro grave do transtorno psiquiátrico (esquizofrenia), pode ser considerada a reintrodução, desde que exista a facilidade de monitoramento e acompanhamento rigoroso. Para esses casos, considerar associação do fator estimulador de colônia de granulócitos (filgrastima).<sup>5</sup>
- ▶ Não se deve associar clozapina e carbamazepina, pois o risco de agranulocitose aumenta.
- ▶ Os pacientes devem ser orientados a referir ao médico a ocorrência de febre, petéquias e dor de garganta.
- ▶ O uso de lítio para estimular a produção leucocitária parece não proteger contra agranulocitose induzida por clozapina.



## AGRESSIVIDADE

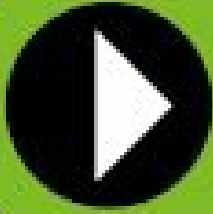
Ver também *Irritabilidade* e *Agitação*.

Os antidepressivos de perfil serotoninérgico e, mais raramente, os BZDs – sobretudo em crianças e idosos – podem produzir um quadro de irritabilidade associado a desinibição, podendo culminar em agressividade. Foram descritos quadros de reação paranoide e agressividade em pacientes utilizando fluoxetina em altas doses.

A irritabilidade pode ser um sintoma importante associado ao uso de metilfenidato em crianças e pode requerer a descontinuação do fármaco, embora melhore com o tempo de uso.

### ▶ MANEJO

- ▶ Nos quadros de maior gravidade, diminuir a dosagem do medicamento que esteja causando o problema ou suspendê-lo.
- ▶ Se o medicamento em uso for um antidepressivo, ficar atento à possibilidade de a agressividade indicar a ocorrência de uma virada maníaca.
- ▶ Ao introduzir um antidepressivo em pacientes com quadro de ansiedade subjacente, optar por iniciar com baixas doses e aumentos graduais e/ou associar um BZD no começo do tratamento.



## ALOPECIA

É a queda de cabelo e pode ser induzida por fármaco. Manifesta-se em alguns meses após o início do tratamento. Costuma ser difusa e é reversível com a suspensão do agente causador. O uso de uma grande variedade de medicamentos está associado com a queda de cabelo.

Está fortemente associada com o uso de estabilizadores do humor, de modo que 20% dos usuários crônicos de lítio referem afinção dos fios de cabelo, e cerca de 10% referem alopecia. O AVP também pode causar alopecia (12-24%), estando, em geral, associada a altos níveis séricos da substância. Nesses casos, a redução da dose pode ser suficiente para a cessação do efeito capilar. Existe associação entre alopecia e o uso de lamotrigina, ocorrendo mais frequentemente em mulheres com menos de 40 anos. De forma muito mais rara, carbamazepina (até 6%), tiagabina, topiramato, clonazepam, gabapentina, vigabatrina, ADTs, ISRSs (sertralina, fluvoxamina, fluoxetina e citalopram), anfetaminas, mirtazapina, venlafaxina,  $\beta$ -bloqueadores, alopurinol e APs também podem causar queda de cabelo.

### ▶ MANEJO

- ▶ É importante descartar a presença de alterações da tireoide, doenças autoimunes, estresse físico e emocional repentino e problemas hormonais, especialmente em mulheres.
- ▶ Para comprovar onexo causal, é possível fazer a retirada/troca da medicação e aguardar para verificar a reversão da queda de cabelo.
- ▶ Na alopecia causada pelo AVP, a redução da dose pode ser suficiente. Pode-se utilizar zinco 25 a 50 mg/dia e 10 a 20  $\mu$ g/dia de selênio; contudo, essas medidas necessitam de comprovação de sua eficácia. A formulação com liberação lenta parece minimizar o potencial para alopecia.
- ▶ Nos demais psicofármacos, pensar na possibilidade de troca por outro fármaco.
- ▶ Minoxidil tópico pode ser utilizado como tratamento, embora não tenha sido estudado sistematicamente para esse propósito.



## ALTERAÇÕES OCULARES

Ver também *Catarata*, *Glaucoma*, *Fotossensibilidade* e *Retinopatia Pigmentar*.

Os olhos são estruturas bastante implicadas nos efeitos adversos dos psicofármacos, sendo superados apenas pelas alterações hepáticas nesse quesito. As estruturas oculares mais frequentemente comprometidas são as pálpebras, a conjuntiva, a córnea e o cristalino. Essas alterações tendem a ser dose-dependentes.

### ANTIPSICÓTICOS

A clorpromazina é possivelmente o AP mais envolvido em efeitos adversos oculares, talvez por ser também o que está no mercado há mais tempo. A hiperpigmentação palpebral é frequente com altas doses. Há diversos relatos de ceratopatia epitelial, que parece estar relacionada a doses diárias maiores que 2 g, envolvendo a formação de linhas tortuosas finas na superfície da córnea. A ceratopatia tende a regredir com a suspensão do AP. Foram relatados casos infrequentes de edema de córnea, considerado emergência oftalmológica. Devido aos seus efeitos anticolinérgicos, as fenotiazinas também podem provocar midríase e cicloplegia (disfunção na acomodação do cristalino), que, por sua vez, se manifestam por visão borrada. Esta tende a diminuir no decorrer do tratamento, devido à tolerância observada para os efeitos anticolinérgicos oculares. A aplicação do agente colinérgico pilocarpina pode ser útil nesses casos.

A clorpromazina e a tioridazina são as fenotiazinas envolvidas com mais frequência na formação de catarata pela deposição de grânulos esbranquiçados e posteriormente amarelados no córtex anterior do cristalino. Não raro, quando a etiologia é medicamentosa, a catarata é bilateral. Esse efeito adverso depende da dose e do medicamento usado. Um estudo demonstrou que pouco mais da metade dos pacientes expostos à dose de 800 mg/dia de clorpromazina desenvolveu catarata. Postula-se que as fenotiazinas possam formar grânulos de duas formas distintas: por meio da desnaturação de proteínas oculares, que se tornam, assim, vulneráveis à ação da luz, e de radicais livres formados por elas, os quais aderem à melanina no olho e na pele. Diferentemente da hiperpigmentação na pele, nem sempre a pigmentação no cristalino é



reversível com a suspensão do medicamento. Muitas vezes, a cirurgia faz-se necessária.

## ► MANEJO

Orientar o paciente a evitar a luz solar direta costuma ser útil na prevenção. Embora os fabricantes de determinados APAs alertem para a possibilidade de catarata, não há relatos consistentes em humanos. Todavia, diante da possibilidade de hiperglicemia exacerbada por esses psicofármacos, que, por sua vez, também é fator de risco para catarata, recomenda-se cautela. Por processo semelhante ao da catarata, as fenotiazinas, em especial a tioridazina, podem provocar retinopatia pigmentar. Recomenda-se ao psiquiatra ficar atento à perda de visão que se inicia periféricamente ou à noite, encaminhando de imediato o paciente para avaliação oftalmológica.

Especial atenção deve ser dada à distonia dos músculos oculares, também denominada de crise oculogírica, pois pode ser particularmente assustadora ao paciente psicótico e comprometer sua adesão. Os APs de alta potência, em especial o haloperidol, produzem crises oculogíricas com mais frequência. O manejo deve ser o mesmo da distonia em geral.

## ANTIDEPRESSIVOS

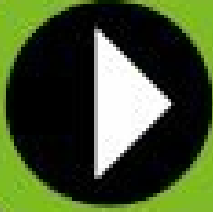
Os antidepressivos, em especial os ADTs, estão implicados em diversos paraefeitos oculares. Os ADTs frequentemente provocam cicloplegia com visão borrada/presbiopia, que tende a melhorar com a tolerância aos seus efeitos anticolinérgicos. Tanto a pilocarpina quanto o betanecol podem ser úteis. A visão borrada, com menos frequência, pode ser devida à diminuição na produção do filme lacrimal induzida pelos ADTs.

## ESTABILIZADORES DO HUMOR

Durante as primeiras semanas de tratamento, o lítio pode provocar irritação ocular, devido à diminuição no conteúdo de sódio no filme lacrimal, secundário ao seu mecanismo de ação no cotransporte de sódio/cloreto. O uso de lágrimas artificiais costuma ser útil. Além disso, o lítio pode precipitar nistagmo, que em geral se resolve com a diminuição da dose do medicamento. Há relato de papiledema, ou edema do disco óptico, em 5 casos de uso de lítio, que se resolveram com a suspensão da substância.

Enquanto o valproato não costuma estar implicado em efeitos adversos oculares, a carbamazepina pode estar associada a diplopia em até 25% dos pacientes que utilizam o medicamento. Além disso, pode provocar nistagmo, que, quando discreto, pode apenas se manifestar com alterações na percepção dos objetos referida pelos pacientes.

O topiramato tem sido associado com frequência à miopia, devido provavelmente às alterações iônicas ocorridas no tecido ocular e outros tecidos, que podem cursar com edema difuso do trato uveal. Crises oculogíricas, que em geral remitem com a suspensão da substância, e nistagmo também são descritos.



## AMENORREIA

É a suspensão do fluxo menstrual por um período de, no mínimo, 3 meses. Pode ser um efeito colateral dos APTs de baixa e alta potência consequente ao aumento da prolactina induzido pelo bloqueio de receptores  $D_2$  na via tuberoinfundibular da hipófise. Amenorreia prolongada e hiperprolactinemia estão associadas a diminuição da densidade mineral óssea.

O uso do AVP induz em 7% das mulheres características de SOP. O alprazolam em altas doses pode levar a amenorreia e galactorreia. Foi descrita indução de amenorreia por duloxetina.

### ▶ MANEJO

- ▶ O uso de metformina pode auxiliar na regularização do ciclo menstrual em usuárias de APs.<sup>6</sup>
- ▶ Ver demais itens do manejo em *Hiperprolactinemia*.



## AMNÉSIA

Ver também *Déficit de Memória*.

A amnésia é a perda transitória ou permanente da memória. Em relação aos fármacos, os BZDs poderiam ocasionar prejuízo da memória pela interferência nas funções cognitivas, particularmente na atenção. Esse efeito está relacionado à dose utilizada, à sensibilidade individual do paciente e ao uso concomitante de outras substâncias, principalmente as depressoras do SNC (p. ex., álcool). Pode ocorrer prejuízo transitório no armazenamento de novas memórias (amnésia anterógrada) no início do tratamento com BZDs. Esse tipo de efeito é desejável quando essa classe de medicamento é usada como medicação pré-anestésica (p. ex., midazolam). Apesar de menos comum, os BZDs podem alterar a capacidade de evocar memórias antigas (memória retrógrada). Os BZDs de curta ação e alta potência, como o triazolam, parecem estar relacionados com episódios de amnésia com mais frequência que os demais. No entanto, não é possível afirmar de forma categórica que os BZDs levam a perda de memória. O quanto o eventual prejuízo da memória é secundário ou não à diminuição da atenção e da concentração é uma questão ainda em aberto. O uso de BZDs de meia-vida longa em pacientes idosos parece estar relacionado com prejuízo agudo das funções cognitivas, devido ao seu efeito cumulativo nessa faixa etária, propiciado pela diminuição do metabolismo hepático dessas substâncias. Outros medicamentos que alteram os níveis de consciência e da atenção também podem, de forma indireta, causar prejuízos de memória.

### ▶ MANEJO

- ▶ A amnésia induzida por medicamentos é reversível na grande maioria dos casos.
- ▶ Em pacientes idosos, deve-se optar pelo uso de fármacos com meia-vida de média a curta duração (como oxazepam e lorazepam), evitando o efeito cumulativo. Também são os mais indicados quando há prejuízo de função hepática.



## ANEMIA APLÁSICA

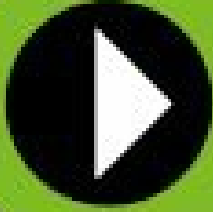
Ver também *Agranulocitose*.

Caracteriza-se por diminuição da contagem de todas as células sanguíneas (hemácias, leucócitos e plaquetas) por falência da medula óssea (aplasia de medula). O termo “anemia”, no entanto, pode ser reservado apenas para a deficiência de glóbulos vermelhos.

Anemia aplásica pode ocorrer, embora raramente, com o uso de carbamazepina, sendo mais comuns diminuições benignas das células sanguíneas. Existem relatos de caso de anemia aplásica com lamotrigina.

### ▶ MANEJO

- ▶ Quando for utilizada a carbamazepina, deve-se realizar hemograma completo antes do tratamento, considerando-se que pacientes com anormalidades prévias ao uso do fármaco estão mais predispostos a desenvolver complicações posteriores.
- ▶ Todos os pacientes em uso de carbamazepina devem realizar hemograma completo nos 2 primeiros meses de tratamento, a cada 2 semanas e, se não houver nenhuma alteração, continuar a repeti-lo a cada 3 meses. O fármaco deve ser suspenso se a contagem de células brancas cair para menos de 3.000 células/mm<sup>3</sup> ou a de neutrófilos for inferior a 1.500/mm<sup>3</sup>, devendo ser solicitada uma consultoria hematológica.

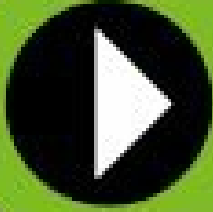


## ANEMIA HEMOLÍTICA

É a destruição anormal das hemácias. Pode ser uma reação adversa ao uso da clorpromazina, dos demais fenotiazínicos e da levodopa. É rara, porém grave.

### ▶ MANEJO

- ▶ Interrupção do medicamento e consultoria hematológica podem ser necessárias.

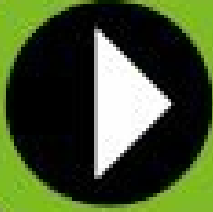


## ANEMIA MACROCÍTICA

Anemia macrocítica ( $VCM > 100 \text{ fL}$ ) foi descrita com doses elevadas de AVP, sem diminuição nos níveis séricos de folato ou vitamina  $B_{12}$ , e associada a trombocitopenia. Existe relato de caso de anemia macrocítica induzida por amisulprida.

### ▶ MANEJO

- ▶ Interrupção do medicamento e consultoria hematológica podem ser necessárias.



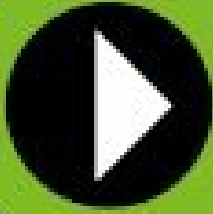
## ANGIOEDEMA

É um edema autolimitado e localizado que envolve tecido subcutâneo ou mucosa, mais comumente encontrado nas áreas periorbital, perioral, lingual, genital, em órgãos viscerais e em extremidades. Quando ocorre na via respiratória é uma emergência médica, pois pode causar obstrução e até morte por asfixia. Pode ocorrer como sintoma isolado ou associado a urticária. Foi descrito no uso de ISRSs (paroxetina e sertralina), ADTs, venlafaxina, mirtazapina, bupropiona, asenapina, oxcarbazepina, risperidona e ziprasidona.

### ▶ MANEJO

- ▶ É importante identificar o agente causador, para cessar seu uso imediatamente.
- ▶ Usar agentes anti-histamínicos e corticoides para alívio dos sintomas.
- ▶ Em caso de edema de glote, com sinais de obstrução da via aérea, o atendimento em serviço de emergência é indicado, e o uso de corticoide e/ou agonistas adrenérgicos pode ser necessário.
- ▶ Observar de forma especial os pacientes alérgicos ao prescrever um novo fármaco.





## ANOREXIA

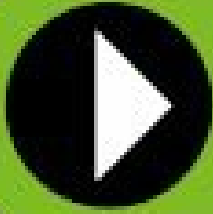
Ver também *Perda de Peso*.

A anorexia como efeito colateral de medicamentos é a diminuição do apetite e consequente perda de peso em decorrência de seu uso. O controle neural do apetite parece dar-se no hipotálamo e está sob influência complexa de vários neurotransmissores, como a noradrenalina, a serotonina e a dopamina, de forma que psicofármacos que atuam sobre esses neurotransmissores podem alterar o apetite. A sensação de fome também está relacionada com a grelina, um hormônio secretado pelo estômago, pâncreas e hipotálamo, mas o efeito dos psicofármacos sobre a produção desse hormônio ainda é desconhecido. A diminuição do apetite pode ser um sintoma do transtorno que o paciente apresenta, como ocorre em um quadro depressivo ou nos transtornos alimentares, ou, mais raramente, pode ser uma reação adversa do uso de psicofármacos.

Sabe-se que alguns pacientes podem perder peso ao iniciar o uso de ISRSs; contudo, até 30% podem ganhar peso com o uso prolongado desses mesmos fármacos. Aqueles que fazem uso de psicoestimulantes, como o metilfenidato, a lisdexanfetamina e a modafinila, também podem apresentar diminuição do apetite. A diminuição do apetite e a perda de peso também são efeitos adversos comuns com o uso de topiramato e bupropiona. O carbonato de lítio pode acarretar anorexia devido à irritação gástrica, pois, eventualmente, causa náuseas e/ou vômitos, embora seja mais comum o ganho de peso.

### ▶ MANEJO

- ▶ O uso dos fármacos após as refeições pode atenuar o sintoma de diminuição do apetite em alguns casos.
- ▶ Ver manejo de *Perda de Peso*.



## ANORGASMIA

Ver também *Disfunção Erétil e Diminuição da Libido*.

Anorgasmia é a incapacidade de atingir o orgasmo. É importante salientar que 60% das mulheres com esquizofrenia nunca experimentaram um orgasmo. Anorgasmia também é muito comum em pacientes com depressão.

A anorgasmia é um efeito colateral de uma grande variedade de psicofármacos (acomete cerca de 23 a 54% dos pacientes que usam neurolépticos, especialmente tioridazina e, em menor grau, clorpromazina, flufenazina, pimozida, haloperidol, sulpirida, risperidona, olanzapina, aripiprazol, ziprasidona e quetiapina). Atribui-se o efeito à hiperprolactinemia que esses medicamentos provocam. Acredita-se, ainda, que seja decorrente do bloqueio de receptores  $\alpha 1$ -aderenégicos e da estimulação crônica de receptores 5-HT<sub>2</sub>. As disfunções sexuais e, entre elas, a anorgasmia, e em especial em mulheres, são um importante fator para abandono ou não adesão ao tratamento.

Pode ocorrer também com o uso de ADTs e IMAOs, sendo particularmente comum com o uso de ISRSs e, de forma mais específica, em mulheres, acontecendo em cerca de 50 a 80% dos pacientes em uso desses medicamentos. Em homens, podem ocorrer retardo na ejaculação, anorgasmia e diminuição do desejo sexual. A paroxetina é o ISRS que causa mais dificuldades para atingir o orgasmo, retardo na ejaculação e DE. Esses efeitos parecem ser dose-relacionados.

O topiramato, a venlafaxina, a carbamazepina, a oxcarbazepina, a gabapentina e o AVP também podem causar anorgasmia. Ainda que raramente, essa condição pode ser provocada por BZDs. Em relação ao uso de lítio, taxas de disfunção sexual de 14%, em monoterapia, e de 49%, quando em associação aos BZDs, foram reportadas. Ao que parece, a trazodona, a mirtazapina, a amineptina e a moclobemida, bem como a bupropiona e a agomelatina, provocam taxas menores de anorgasmia.

## ▶ MANEJO

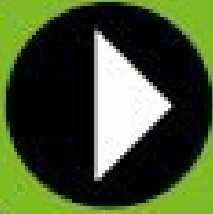
Na avaliação do paciente e nas reconsultas, investigar especificamente a ocorrência de

disfunções sexuais, que, em geral, não são relatadas de forma espontânea, e, em especial, seu surgimento – se antes ou depois do início do uso do medicamento. Quando é um efeito colateral, surge ou se agrava depois do início da ingestão do fármaco; quando é um sintoma da doença de base, tende a diminuir com a melhora do paciente. Com o uso continuado da medicação, pode ocorrer, ainda, tolerância ao efeito adverso, que pode diminuir depois de algumas semanas de utilização. Na maioria das vezes, no entanto, a anorgasmia é um paraefeito que se mantém, não desaparece espontaneamente e é de difícil manejo. As estratégias descritas a seguir são alternativas oriundas da prática clínica e se baseiam, em sua maioria, em relatos de caso, pois inexistem estudos controlados que tenham comprovado sua efetividade. Infelizmente, nem sempre são efetivas.<sup>7</sup>

- ▶ *Diminuição da dose ou troca de medicamento:* se a disfunção sexual for intensa e durar mais de 1 mês, reduzir a dose do medicamento em uso e observar se diminui o efeito adverso. Se não houver melhora, uma alternativa é optar por sua troca. No caso dos antidepressivos, trocar por algum que não produza esses efeitos, como mirtazapina, bupropiona, trazodona ou agomelatina, ou associá-los aos ISRSs.
- ▶ *Bupropiona antes das relações sexuais ou uso contínuo:* A bupropiona, devido a aumento da dopamina, diminuição da prolactina e aumento da atividade  $\alpha$ 1-adrenérgica e do androgênio suprarrenal (DHESA), também pode ser uma opção. Dois ECRs investigaram a eficácia da bupropiona acrescentada ao ISRS na disfunção sexual induzida pelo antidepressivo. O primeiro deles<sup>8</sup> incluiu apenas mulheres, em episódio depressivo em remissão ou não, e evidenciou benefício da combinação em comparação ao placebo no sentido de melhora em vários indicadores da satisfação sexual: desejo, excitação, lubrificação e orgasmo. A melhora foi maior em relação a desejo e lubrificação. O segundo estudo,<sup>9</sup> que incluiu apenas homens eutímicos que estavam usando ISRS, verificou a eficácia da bupropiona em diminuir os efeitos sexuais induzidos pelos antidepressivos. A bupropiona (150-300 mg) tem sido utilizada 1 hora antes da relação sexual na anorgasmia provocada pela sertralina e por outros ISRSs ou de forma contínua em associação com ISRSs, em 1 ou 2 tomadas diárias.
- ▶ *Sildenafil e tadalafila:* um ECR demonstrou boa resposta tanto em mulheres como em homens em relação à disfunção sexual induzida por antidepressivos ao uso de sildenafil na dose de 50 a 100 mg, ingeridos 1 hora antes da relação sexual. Um estudo sugeriu ser essa a melhor estratégia para resolução de disfunções em todas as fases do ciclo de resposta sexual masculina e da anorgasmia em mulheres.<sup>10</sup> Tadalafila 20 mg mostrou eficácia semelhante em homens.
- ▶ *Buspirona:* a buspirona (15-60 mg/dia), um agonista 5-HT<sub>1A</sub>, suprime o aumento de prolactina induzido pelos ISRSs, podendo também ser uma alternativa para tratamento

de casos de anorgasmia induzida por essa classe de medicamentos.

- ▶ *Agonistas dopaminérgicos* (bromocriptina, amantadina, pramipexol e ropirinol) podem diminuir a disfunção sexual induzida por APs.
- ▶ *Exercícios físicos antes das relações*: realizar exercício físico de moderada a alta intensidade por 20 minutos, 5 a 15 minutos antes da atividade sexual, pode melhorar a excitação em mulheres.<sup>11</sup>
- ▶ *Ciproheptadina*: a ciproheptadina, um agente anti-histamínico e antiserotonérgico empregado no tratamento de afecções alérgicas, tem sido usada para a anorgasmia induzida por fluoxetina, ADTs e IMAOs, com resultados conflitantes.
- ▶ *Metilfenidato*: o metilfenidato (5-10 mg/dia), quando associado aos ISRSs, potencializa seu efeito antidepressivo, podendo aumentar a sensação orgástica.



## ANSIEDADE

Ver também *Agitação e Inquietude*.

A utilização de ADTs e ISRSs pode levar, no início do tratamento, a um quadro de inquietude caracterizado por tensão constante, ansiedade e dificuldade para relaxar, sobretudo em pacientes com um quadro ansioso subjacente. Essa situação, denominada “piora inicial”, aparentemente se deve ao aumento do tônus serotoninérgico central, em resposta aguda ao uso do fármaco. Entretanto, há trabalhos que relatam que esse não é um efeito dose-dependente e que pacientes com TP que se queixam de tontura durante as crises seriam os mais predispostos a essa piora inicial. Torna-se difícil distinguir se o sintoma é de fato secundário ao uso do medicamento ou se faz parte da doença primária.

As taxas de ansiedade e agitação com estimulantes ficam em torno de 5 a 10%. Há relatos de caso de ataques de pânico em pacientes bipolares em uso de topiramato.

A ansiedade, a inquietude e a excitação também podem ser manifestações de uma reação paradoxal aos BZDs, comum em crianças e idosos. Pode ocorrer também durante o uso de hormônios tireoidianos.

Deve ser, ainda, distinguida da acatisia, um quadro do qual a inquietude faz parte, e é muito comum com o uso de APs, particularmente os de alta potência.

## ▶ MANEJO

- ▶ Quando a ansiedade faz parte da psicopatologia (p. ex., ansiedade antecipatória no TP), deve-se iniciar com doses baixas do fármaco, como 5 mg de fluoxetina ou 10 mg de clomipramina, e aumentar lentamente até atingir as doses ideais. No caso da fluoxetina, é uma boa medida aumentar 5 mg por semana, até atingir 20 mg/dia.
- ▶ Caso seja necessário, pode-se associar um BZD, nas primeiras semanas de tratamento, até que se atinja o efeito clínico do antidepressivo.
- ▶ Uma opção, quando existe alguma contraindicação para o uso de ADTs ou ISRSs em pacientes deprimidos, é o uso da mirtazapina ou da trazodona, que têm efeitos

sedativos bem marcados.



## ARRITMIA E ALTERAÇÃO NA CONDUÇÃO CARDÍACA

Arritmias são alterações da frequência ou do ritmo cardíaco provocadas por distúrbios na formação ou na condução de impulsos elétricos que regulam os batimentos. Caracterizam-se por alterações como lentificação ou aceleração dos batimentos, além de falhas e ausência de ritmo (extrassístoles), podendo chegar à completa desorganização do ritmo cardíaco. Podem ser efeitos colaterais de vários psicofármacos, em consequência de sua interferência na condução cardíaca.

Os distúrbios na condução cardíaca podem ser observados no ECG sob as formas de prolongamento dos intervalos QT e PR e depressão do segmento ST. O prolongamento do intervalo QT está associado a aumento do risco de arritmia grave, como *torsades de pointes*, e morte súbita (QT > 500 msec tem alto potencial de arritmia ventricular fatal) e os APs podem aumentar em 2 vezes esse risco.<sup>12</sup> É mais frequentemente associado ao uso dos APs de baixa potência, sobretudo tioridazina, cujos efeitos parecem ser dose-dependentes e aparentes mesmo após dose única. Além do aumento do intervalo QT, podem ocorrer alterações da onda T e formação da onda U. A clorpromazina em doses de 400 mg/dia ou mais está associada a aumento do intervalo QT em cerca de 10%, com normalização dos valores com a suspensão do uso, além de ondas P gigantes e bloqueio da condução cardíaca. A pimozida prolonga moderadamente o intervalo QT, mesmo em doses diárias baixas (< 10 mg). O haloperidol não tem efeito claro sobre o intervalo QT em doses baixas (5 mg/dia), mas está associado com seu prolongamento em doses altas (20 mg/dia) e em *overdoses*, assim como em seu uso injetável (IV ou IM). A clozapina produz alterações na onda T e depressão do segmento ST. Pimozida, sulpirida e droperidol também podem interferir no ritmo cardíaco. Os APAs podem provocar alterações sobre o intervalo QT: o sertindol apresenta o maior risco; a ziprasidona vem logo após; seguidos pela risperidona e, com efeitos muito discretos, a quetiapina, a clozapina, a olanzapina e o aripiprazol. O efeito da olanzapina no intervalo QT não pode ser distinguido daquele causado pelo haloperidol ou pela risperidona; contudo, o uso de haloperidol IV parece aumentar o risco de prolongamento desse intervalo.<sup>13</sup> A quetiapina parece não afetá-lo de forma significativa quando em doses terapêuticas.

Com os ADTs, pode ocorrer um efeito tipo quinidina, com diminuição na condução

cardíaca, principalmente em pacientes com alterações prévias e em crianças. É muito comum em casos de intoxicação por esses psicofármacos. Antiarrítmicos da classe I (quinidina) usados por longo prazo em pacientes com insuficiência coronariana não só perdem seu efeito com o tempo como se tornam pró-arritmogênicos, podendo aumentar a mortalidade desses indivíduos. Portanto, os ADTs são contraindicados em até 3 meses após a ocorrência de IAM. Além disso, em pacientes com doença cardíaca prévia, não se deve utilizá-los como primeira escolha. A nortriptilina está relacionada a aumento do risco de parada cardíaca súbita pelo prolongamento de QRS.

Os ISRSs e os IRSNs, mesmo em doses elevadas, aparentemente não apresentam ação antiarrítmica. Foram descritas, entretanto, bradicardia sinusal e taquicardia supraventricular com esses fármacos, sobretudo a fluoxetina, não havendo explicação para tais efeitos. O uso da fluoxetina parece não afetar a condução cardíaca, mesmo em pacientes com problemas preexistentes. Foram descritas anormalidades na condução cardíaca (aumento do intervalo QT) em quadros de intoxicação ou uso de altas doses de citalopram (> 40 mg/dia) e escitalopram, mas não houve aumento de mortalidade ou casos de arritmias graves com essas medicações.<sup>14</sup> Aparentemente, os IMAOs não costumam causar esse tipo de alteração, nem a bupropiona. Os IMAOs podem causar hipotensão ortostática, bradicardia e encurtamento de intervalo PR e QTc.

Os inibidores da colinesterase, como o donepezil, a rivastigmina e a galantamina, de forma geral, estão associados a alteração da frequência cardíaca, devido aos efeitos vagotônicos. No entanto, apenas raramente foram associados com bradicardia grave e síncope. Considerando que seu principal uso se dá no tratamento de transtornos neurocognitivos (demências), tal efeito pode ter consequências graves, uma vez que a população em questão em geral apresenta idade superior a 60 anos.

A carbamazepina em altas doses pode provocar diminuição na condução cardíaca, com bradicardia sinusal e vários graus de bloqueio AV, devido a sua estrutura semelhante à dos ADTs.

O lítio pode causar disfunção do nodo sinusal (bloqueio, taquicardia) e arritmias ventriculares, por vezes intermitentes, mas geralmente reversíveis. É descrita, porém, disfunção do nodo sinusal irreversível com o uso desse fármaco, corrigida apenas com a colocação de um marca-passo.

O uso de divalproato pode levar a taquicardia ou bradicardia. Oxcarbazepina, topiramato, gabapentina e lamotrigina parecem não alterar o ritmo cardíaco.

O uso de estimulantes parece acelerar os batimentos cardíacos e aumentar a PA, mas o risco para morte súbita não mostrou ser maior que na população em geral. É sugerido



que em crianças e adolescentes com fatores de risco para morte súbita seja realizado ECG previamente ao tratamento. Não existe essa recomendação para adultos.

## ▶ MANEJO

- ▶ Pacientes com alterações prévias da condução cardíaca devem ser acompanhados por um cardiologista e utilizar fármacos com menor cardiotoxicidade, como citalopram, escitalopram, sertralina.
- ▶ Monitoramento eletrocardiográfico deve ser realizado em pacientes de alto risco: com DCVs; naqueles em uso de inibidores metabólicos ou de outras substâncias que sabidamente alteram o intervalo QT; naqueles para os quais sejam necessárias altas doses de APs; e naqueles que relatam sintomas com possível relação com arritmias, como palpitações ou tonturas. Pacientes com mais de 40 anos, antes do uso de lítio, ADTs ou APs, devem realizar um ECG de base.
- ▶ Evitar o uso de ADTs em pacientes com bloqueio da condução ou isquemia cardíaca. Se o uso de ADT for indispensável, dar preferência para a nortriptilina.
- ▶ As arritmias ventriculares devem ser tratadas com lidocaína ou propranolol. Solicitar o auxílio de um cardiologista.
- ▶ Estar atento a alterações hidreletrolíticas (especialmente hipopotassemia e hipomagnesemia), bradicardia ou DCC que possam aumentar o risco de prolongamento QT ou arritmias. Atentar para outros fatores de risco, como polifarmácia, início recente de medicamento (que altera o intervalo QT), sexo feminino, hipotireoidismo, idade avançada, uso de álcool, uso de antibióticos ou antifúngicos, infecção por HIV e HCV, anormalidades da onda T, etc.
- ▶ Quando sintomas como palpitação, tontura, dispneia ou cansaço surgirem, considerar avaliação cardiológica.
- ▶ Os inibidores da colinesterase devem ser utilizados com cautela em pacientes com distúrbios da condução, avaliando-se especialmente as interações com antiarrítmicos, digoxina e  $\beta$ -bloqueadores.

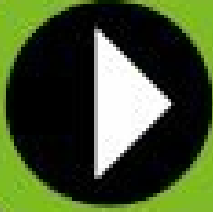


## ARTRALGIA

Dor nas articulações; dificilmente é induzida por fármacos. Foi observada com o uso de mianserina, mirtazapina e gabapentina e, de modo mais raro, com ISRSs. Pode ocorrer, ainda, com o uso de BZDs.

### ▶ MANEJO

- ▶ Caso tenha sido confirmado que a artralgia é consequência do uso de determinado medicamento, causa grande desconforto ao paciente e não desaparece depois de algum tempo de uso, optar por psicofármaco de outra classe.
- ▶ Usar analgésicos e anti-inflamatórios para alívio sintomático.
- ▶ Investigar outras etiologias.



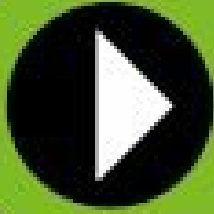
## ATAXIA

Ataxia é a alteração da marcha caracterizada por incoordenação motora, tremores, podendo estar acompanhada, ainda, de nistagmo e fenômenos cerebelares. Em geral, é consequência de alguma intoxicação aguda (álcool, substâncias de abuso, psicofármacos com efeitos sedativos). Em pacientes que apresentam ataxia, deve-se investigar se o sintoma iniciou após a introdução de determinado medicamento; nesse caso, em geral, está associado a outros sintomas, como sonolência, incoordenação dos movimentos, etc. Investigar, ainda, se não ocorreu superdosagem autoinduzida ou por iatrogenia.

Entre os psicofármacos, os que mais provocam ataxia são os BZDs, os APs sedativos (clorpromazina, levomepromazina) e a carbamazepina. A intoxicação por carbonato de lítio causa grave ataxia, sendo necessário que se faça dosagem sérica urgente, suspendendo-se o medicamento até se obter o resultado do exame.

### ▶ MANEJO

- ▶ Na ausência de um medicamento suspeito, um *screening* urinário para substâncias de abuso ou dosagem de álcool no ar expirado pode ser o passo inicial.
- ▶ Uma avaliação neurológica é aconselhável para que se possa fazer o diagnóstico diferencial, pois alterações na motricidade podem ser uma manifestação de muitas doenças neurológicas.
- ▶ Identificar o fármaco que está causando o quadro, se for o caso, e, dependendo da gravidade do sintoma, reduzi-lo ou suspendê-lo.
- ▶ Em caso de intoxicação grave, ver o manejo de superdosagem do fármaco.



## AUMENTO DA LIBIDO (DO DESEJO OU INTERESSE SEXUAL)

É o aumento do desejo ou interesse sexual e tem sido relatado como efeito colateral da trazodona e da bupropiona. Há relatos de aumento da libido também com fluvoxamina e lamotrigina.

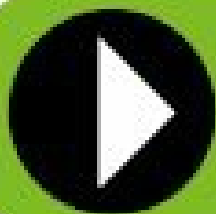
### ▶ MANEJO

- ▶ Caso esse efeito traga algum prejuízo, como desconforto, falhas no autocontrole e comportamento inconveniente ou prejudicial ao paciente, a retirada da medicação pode ser necessária.



AUMENTO DO APETITE

*Ver Ganho de Peso.*



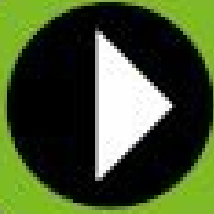
## AUMENTO DO VOLUME DOS SEIOS E GINECOMASTIA

Ver também *Ginecomastia* e *Hiperprolactinemia*.

Aumento do volume ou ingurgitamento dos seios, acompanhados ou não de aumento na sensibilidade dolorosa ou mesmo dor de intensidade variável e galactorreia, é um sintoma comum associado ao uso de APs e, mais raramente, ao uso de ADTs e ISRSs. Ginecomastia é o aumento do tecido mamário em homens. Tanto o aumento do volume dos seios em mulheres como a ginecomastia, secundários ao uso de psicofármacos, decorrem do aumento da prolactina induzido pelo bloqueio de receptores  $D_2$  na via tuberoinfundibular da hipófise. Essas reações adversas são bastante comuns, especialmente com o uso de APTs (clorpromazina, levomepromazina, etc.) e mesmo durante o uso dos atípicos (amisulprida, risperidona, olanzapina, etc.). Esse efeito pode ser irreversível farmacologicamente, mesmo com o uso de agonistas dopaminérgicos.

Há relato de caso de ginecomastia após efeito sinérgico entre duloxetina e sertralina<sup>15</sup> e, outro, em adolescente, com o uso de risperidona e fluvoxamina, mesmo com doses normais de prolactina sérica. Existem relatos de caso de aumento do volume dos seios com o uso de venlafaxina, fluoxetina e duloxetina.

Ver manejo em *Hiperprolactinemia*.



## BLOQUEIO DA OVULAÇÃO

Ver *Hiperprolactinemia e Irregularidades Menstruais*.

Os APs podem, em função do aumento da prolactina, determinar amenorreia e, conseqüentemente, bloqueio da ovulação, levando a quadro anovulatório e infertilidade transitória. Pode ser um efeito colateral, embora muito raro, dos BZDs.

Ver manejo em *Hiperprolactinemia*.



## BOCA SECA (XEROSTOMIA)

É um dos efeitos colaterais mais comuns de um bom número de psicofármacos e não é, necessariamente, dose-dependente. É um efeito benigno, embora incômodo, sobretudo quando a pessoa necessita falar por períodos prolongados. Contudo, cronicamente, pode levar a complicações dentárias. Os ADTs são as substâncias que mais causam essa reação adversa, sendo a amitriptilina, a imipramina e a clomipramina as que produzem efeitos mais intensos.

Eventualmente, também produzem boca seca os APs de baixa potência (p. ex., clorpromazina, tioridazina), os BZDs, a bupiriona, o lítio, a pimozida, os ISRSs (paroxetina, fluvoxamina), os IMAOs e a sibutramina, assim como outros antidepressivos, como a venlafaxina, a reboxetina, o milnaciprano, entre outros. Entre os APAs, a clozapina tem efeitos anticolinérgicos intensos, produzindo esse efeito com frequência, e, mais raramente, a risperidona, a quetiapina e a ziprasidona.

### ▶ MANEJO

Sugerir ao paciente uma ou mais das seguintes medidas:

- ▶ molhar a boca com frequência, com pequenos goles de água.
- ▶ mascar chicletes ou chupar balas dietéticas (aspartame, manitol, xilitol e sorbitol).
- ▶ fazer uso de uma solução com 1% de pilocarpina (mistura-se a solução de 4% disponível como colírio com outras 3 partes de água) dividida em 2 ou 3 vezes ao dia. Pode-se fazer bochechos por alguns minutos, podendo demorar até 1 hora para que o efeito na saliva ocorra; essa estratégia é recomendada principalmente para antes de uma situação de maior uso da fala, como antes de proferir uma palestra ou aula.
- ▶ betanecol, em tabletes de 5 ou 10 mg, sublingual, ou em cápsulas de 10 a 30 mg, 3 vezes ao dia.
- ▶ escovar os dentes com frequência, para evitar cáries.
- ▶ usar gel ou *spray* de saliva artificial para alívio sintomático. *Spray* de saliva artificial com 1% de ácido málico pode auxiliar no alívio do sintoma.



Obs.: a pilocarpina e o betanecol podem ser preparados em farmácia de manipulação.

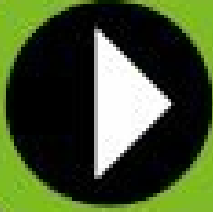


## BOCEJO

Apesar de incomum, bocejos excessivos durante o dia têm sido descritos como um efeito colateral dos ISRSs e ADTs, havendo relatos de caso com o uso de citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina, desipramina, clomipramina e imipramina. Esse efeito pode ocorrer também com o uso de duloxetina e venlafaxina. A alteração da termorregulação parece ser uma hipótese para esse fenômeno. Parece ser independente de sedação, e acredita-se que possa estar associado ao aumento do estímulo dos receptores 5-HT<sub>2C</sub> nas áreas cerebrais que modulam o bocejo, isto é, núcleo paraventricular, hipocampo, ponte e medula.

### ▶ MANEJO

- ▶ Esse efeito parece ser dose-dependente e melhora com o tempo. Dessa forma, a redução da dose pode resolver o problema, ou, se for tolerável, deve-se aguardar, orientando ao paciente que esse efeito tende a melhorar com o tempo. Há relatos de caso em que foi necessária a troca do medicamento, devido à intensidade e à frequência dos bocejos.
- ▶ Associação com ciproheptadina pode diminuir os bocejos induzidos por fármacos.



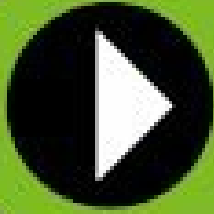
## BÓCIO

Ver também *Hipotireoidismo* e *Hipertireoidismo*.

Ocorre em 5% dos pacientes que utilizam lítio, podendo também ocorrer hipotireoidismo, que costuma ser subclínico. É mais frequente em mulheres. No decorrer do tratamento com lítio, o TSH pode, ainda, elevar-se temporariamente, sem necessidade de intervenção.

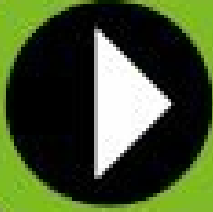
### ▶ MANEJO

- ▶ A função da tireoide deve ser avaliada a cada 6 a 12 meses durante o uso de lítio, com dosagens de TSH e, se for o caso,  $T_4$  livre.
- ▶ Quando há aumento importante do TSH associado a sintomas de hipotireoidismo, como ganho de peso, queda de cabelo, depressão e déficits cognitivos, há necessidade de reposição hormonal com  $T_4$  (50 a 200  $\mu\text{g}/\text{dia}$ ). Recomenda-se, nesse caso, solicitar o auxílio de um endocrinologista.



## BRADICARDIA

*Ver Arritmia e Alteração na Condução Cardíaca.*

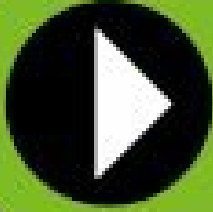


## BRONCOESPASMO

É o estreitamento da luz bronqueal que ocorre como consequência a uma contração da musculatura dos brônquios, causando dificuldade respiratória. Pode ocorrer com o uso de  $\beta$ -bloqueadores e muito raramente com o uso de APs. Há relato de caso de broncoespasmo com o uso de haloperidol.

### ▶ MANEJO

- ▶ Dependendo da gravidade do quadro, suspender o medicamento e solicitar avaliação pneumológica.
- ▶ O brometo de ipratrópio é o tratamento de escolha para broncoespasmo induzido por  $\beta$ -bloqueadores.



## BRUXISMO

É um distúrbio no qual o indivíduo range ou cerra os dentes durante o sono. Pode provocar desgaste prematuro e comprometimento da articulação temporomandibular. Em geral, é uma consequência da contratura dos músculos envolvidos na mastigação. Parece ser mais comum em pessoas com sintomas de ansiedade associados.

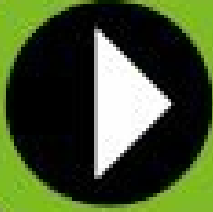
Têm sido descritos casos de bruxismo com o uso de ISRSs, assim como de venlafaxina, anfetaminas e APs. No caso de bruxismo preexistente, este pode ser exacerbado pelos ISRSs. O quadro pode se manifestar por cefaleia, dor nos dentes, dor ou tensão nos músculos mastigatórios e na articulação temporomandibular e desgaste dos dentes. Acredita-se que o fenômeno ocorra em virtude de um déficit dopaminérgico causado por uma ação serotoninérgica excessiva – mecanismo que produz também ECEs, como discinesia e acatisia.

### ▶ MANEJO

- ▶ Associar ao ISRS um BZD (clonazepam 1 mg à noite) ou buspirona, especialmente nas primeiras semanas, em que há aumento de ansiedade em alguns pacientes.
- ▶ Deve-se ficar atento a essa possível exacerbação dos sintomas ao se prescrever um ISRS a pacientes que já apresentam bruxismo.
- ▶ Redução da dose diária dos ISRSs pode atenuar o problema. Outra opção é a troca por medicamento de perfil farmacológico distinto.
- ▶ Solicitar ajuda de um dentista quando o bruxismo é anterior ao uso dos psicofármacos. A utilização de placas dentárias rígidas de acrílico ou flexíveis de silicone prescritas por esses profissionais e confeccionadas de acordo com a arcada dentária do paciente para uso durante o sono pode prevenir o desgaste dos dentes.
- ▶ Relatos de caso têm sugerido o uso de buspirona (5-30 mg/dia) para o tratamento do bruxismo induzido por sertralina ou venlafaxina.<sup>16</sup> Está descrito, no entanto, quadro de bruxismo induzido por buspirona.
- ▶ Gabapentina 300 mg/dia pode melhorar os sintomas induzidos por venlafaxina.
- ▶ Ciclobenzaprina (2,5-10 mg) ao deitar pode auxiliar a diminuir o bruxismo.
- ▶ Injeções de toxina botulínica no músculo masseter podem aliviar os sintomas em

casos graves.

- Se o sintoma for incômodo e não ceder com as medidas recomendadas, e se houver consequências sobre a articulação temporomandibular (dor, mastigação difícil ou diminuição da abertura oral), um especialista deve ser consultado.



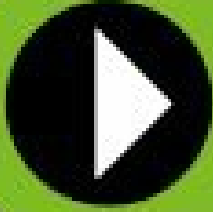
## CÃIBRAS

São contrações involuntárias e geralmente dolorosas que ocorrem em um músculo esquelético. Dores musculares sob a forma de câibras associadas a parestesias podem ocorrer por inúmeras causas e, raramente, estão associadas ao uso de psicofármacos. Resultam com mais frequência de alterações endócrinas, eletrolíticas (hiponatremia, hipocalcemia, hipopotassemia, desidratação) ou de deficiência nutricional e mineral. Podem aparecer com o uso de IMAOs. Também podem se desenvolver em casos de distonias, em quadros de ECEs por APs, na retirada de BZDs ou como sintoma de abstinência do álcool. Medicamentos que causam alterações eletrolíticas como a hiponatremia também podem causar câibras.

### ▶ MANEJO

- ▶ Massagear a área e fazer alongamentos.
- ▶ Identificar (e corrigir) as possíveis etiologias (p. ex., perda de líquidos ou hiponatremia ou hipopotassemia decorrentes do uso de determinado fármaco) para o quadro e corrigir tais desequilíbrios. Caso o sintoma não melhore e seja incômodo, pode-se pensar na troca de medicamento.
- ▶ Quando faz parte de um quadro de ECEs, fazer o manejo recomendado para esse tipo de sintoma.
- ▶ Nos casos mais graves, durante o uso de um IMAO, por exemplo, pode-se optar por suplementação com piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>, 50-150 mg/dia).
- ▶ No caso de desintoxicação alcoólica ou por BZD, optar por uso de vitamina injetável e, subsequentemente, por VO nos 3 primeiros dias da retirada.





## CÁLCULOS RENAIIS

Cerca de 1% dos indivíduos em uso de topiramato desenvolvem cálculos renais de fosfato de cálcio, os quais se devem à inibição da anidrase carbônica nos rins, que, por sua vez, pode causar hipercalciúria, hipocitratúria e urina acidificada. Dieta cetogênica (alto consumo de proteínas e baixo consumo de carboidratos) pode elevar ainda mais o risco.

### ▶ MANEJO

- ▶ O aparecimento de cálculos renais deve fazer o paciente ser encaminhado ao especialista.
- ▶ Como prevenção, é possível orientar maior consumo de água (6-8 copos ao dia), embora não se saiba a eficácia de tal medida.



## CALORÕES

*Ver Desregulação da Temperatura e Sudorese.*



## CÁRIES DENTÁRIAS

Ver também *Boca Seca (Xerostomia)*.

A formação de cáries é consequência da destruição progressiva dos dentes por ação de bactérias e pode ser secundária à presença de boca seca, devido à redução da produção de saliva, que tem função protetora. Assim, todos os fármacos que provocam algum bloqueio colinérgico podem ocasionar esse efeito colateral e, como consequência, favorecer a formação de cáries. No caso do lítio, o aumento das cáries provavelmente resulta de sua presença na saliva, que provoca uma alteração química dessa secreção e predispõe tal aparecimento, por um mecanismo ainda não bem esclarecido.

Idade avançada, uso de tabaco, tremor de extremidades e menor frequência de escovação foram associados a pior condição dentária em pacientes com esquizofrenia.

### ▶ MANEJO

- ▶ Instruir os pacientes em uso de ADTs ou lítio a fazer higiene bucal com maior frequência e de forma mais cuidadosa, assim como a realizar acompanhamento dentário com revisões odontológicas mais frequentes do que a população em geral.
- ▶ Usar goma de mascar dietética para estimular a salivação.
- ▶ Em casos mais graves, fazer bochechos com solução de pilocarpina a 1% ou usar betanecol sublingual (5-10 mg), ou em cápsulas de 20 a 30 mg, 3 vezes ao dia.
- ▶ Pode-se também trocar a substância por outra classe de fármacos.

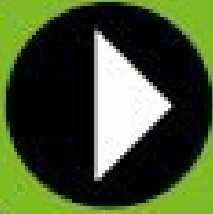


## CATARATA

Ver também *Alterações Oculares*.

É a opacificação total ou parcial do cristalino ou de sua cápsula que prejudica o desempenho visual. Há indícios de que a catarata possa ocorrer em decorrência do uso de psicofármacos, fato que não foi devidamente comprovado até o momento. Foi observada em um estudo com cães que fizeram uso de quetiapina com dose superior a 100 mg/kg/dia, devido a inibição da biossíntese de colesterol no cristalino. Entretanto, não foi comprovada a ocorrência de catarata secundária a quetiapina em humanos, havendo inclusive estudos que demonstram incidência mais baixa que na população em geral.<sup>2</sup>

Clorpromazina e tioridazina podem estar associadas a catarata, entretanto, ainda há controvérsia a respeito dessa associação. Além disso, existem evidências preliminares de associação de catarata com venlafaxina e fluvoxamina, porém ainda se faz necessária uma investigação mais aprofundada.



## CEFALEIA

É uma queixa frequente, não específica e geralmente transitória de pacientes que utilizam psicofármacos, sobretudo antidepressivos ISRSs. Pode estar associada ao mecanismo de hiperativação do sistema autonômico e à ansiedade, por aumento das concentrações de serotonina e noradrenalina, mais comum no período inicial de uso dessas substâncias. É especialmente comum com o uso dos ISRSs (escitalopram, 24%; fluoxetina, 20%; fluvoxamina, 22%; paroxetina, 18%; sertralina, 25%; e citalopram, 2%) e IRSNs (venlafaxina, 38%; duloxetina, 14%; e desvenlafaxina, 20%) e, ainda, com bupropiona (25-34%) e moclobemida. Pode ocorrer também com o uso de APAs, como clozapina e risperidona, assim como com alguns ADTs, metilfenidato, T<sub>3</sub> e BZDs. A lamotrigina pode causar cefaleia em 30% dos pacientes, mas parece ser eficaz em prevenir enxaqueca com aura. Cerca de 20% dos pacientes que utilizam oxcarbazepina e carbamazepina também relataram o sintoma.

A hipótese de crise hipertensiva também deve ser considerada quando há uso de antidepressivos associado a elevações da PA, como é o caso dos IMAOs tradicionais, em razão da ingestão de alimento contendo tiramina (especialmente queijos). Em pacientes que utilizam lítio, cefaleia crônica pode estar associada, raramente, com pseudotumor cerebral, síndrome que envolve papiledema bilateral e aumento da pressão intracraniana.

## ▶ MANEJO

- ▶ Primeiramente, avaliar a intensidade, a frequência e o grau de comprometimento na vida do paciente.
- ▶ Deve-se afastar outras causas, como enxaqueca, crise hipertensiva, problemas neurológicos, oftalmológicos ou outros.
- ▶ Se a causa for realmente o uso de psicofármacos (ISRSs, p. ex.), lembrar o paciente de que esse sintoma costuma melhorar com o tempo de uso, ou então optar pela troca do medicamento, caso o sintoma seja muito intenso.
- ▶ Pode-se usar analgésicos para alívio do sintoma.
- ▶ Cefaleia durante o uso de IMAOs deve sempre ser considerada uma situação

potencialmente grave. Nesse caso, deve-se monitorar de modo cuidadoso a PA e estar atento a uma possível crise hipertensiva.



## CICLAGEM RÁPIDA

Ver também *Virada Maníaca*.

São ditos cicladores rápidos os pacientes com TB com mais de 4 episódios depressivos, hipomaníacos e/ou maníacos por ano. Acredita-se que o uso de ADTs, ISRSs e ISRSNs possa induzir esses quadros. Estudos mostram taxas de 10 a 15% de mania e hipomania induzidas por antidepressivos, e os agentes antimaníacos associados parecem não aliviar ou prevenir esse efeito. TB (episódio maníaco) induzido por estimulantes permanece como uma possibilidade teórica ainda não confirmada na prática, pois as pesquisas realizadas são com amostras pequenas. Estudos abertos e relatos de caso reportam indução de mania com o uso de risperidona e ziprasidona. De acordo com o DSM-5, o surgimento de mania ou hipomania que ocorrer após o uso de antidepressivos e que persistir além dos efeitos fisiológicos do antidepressivo é indicativo de um transtorno bipolar real. É importante, ainda, salientar que nervosismo, irritabilidade ou agitação são efeitos comuns de psicofármacos, mas insuficientes para o diagnóstico desse transtorno.

Com o prolongamento do tempo de uso de lítio, é comum que os pacientes passem a ter episódios maníacos mais frequentes. São fatores de risco para quadro maníaco e hipomaníaco induzidos por antidepressivos: história prévia de mania ou hipomania induzida por antidepressivos, episódio depressivo atual precedido por mania, uso de álcool e drogas, temperamento hipertímico, história familiar de TB, quadro depressivo com sintomas de mania ou hipomania, uso de antidepressivos noradrenérgicos.

## ▶ MANEJO

- ▶ Em pacientes bipolares, o uso de um antidepressivo em monoterapia está contraindicado e predispõe à indução de quadros maníacos, ciclagens rápidas e episódios com características mistas de humor.<sup>19</sup>
- ▶ Ficar atento, em todo paciente que estiver utilizando antidepressivos, a sinais como insônia, hiperatividade, irritabilidade excessiva, loquacidade e euforia. Se tais sinais estiverem presentes, deve-se suspeitar de TB.

- ▶ No tratamento da depressão bipolar, optar pela otimização dos estabilizadores ou o uso de quetiapina, que se mostrou eficaz para tratamento agudo de sintomas depressivos e ansiosos no TB. A lamotrigina também tem efeito antidepressivo e não está associada a ciclagem rápida; no entanto, tem início de ação mais demorado, dificultando o uso em episódios graves.<sup>19</sup>
- ▶ Em pacientes bipolares, em um episódio depressivo refratário às estratégias anteriores, usar o antidepressivo pelo menor tempo e na menor dose eficaz.
- ▶ Entre os antidepressivos, aparentemente a bupropiona e os IMAOs são os que menos provocam viradas maníacas, e, entre os ISRSs, a paroxetina.
- ▶ Associar sempre, desde o início, um estabilizador do humor.<sup>19</sup> Há indícios de melhor resultado no controle de sintomas de pacientes cicladores rápidos com o uso do AVP.



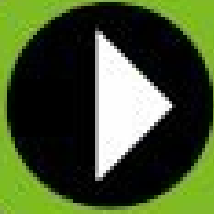


## CÓLICA ABDOMINAL

Cólica abdominal pode fazer parte da síndrome de retirada dos ADTs, principalmente após tratamento prolongado com interrupção abrupta do fármaco. Em geral, ocorre nas primeiras 48 horas após a suspensão do medicamento, podendo estar relacionada com um efeito rebote de hiperatividade colinérgica. Raramente, pode ocorrer como efeito colateral dos ISRSs. É mais comum que ocorra com o uso de sertralina. Também é um efeito adverso raro do AVP. (Ver *Diarreia*.)

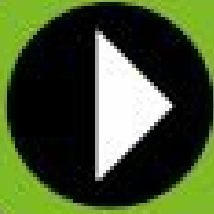
### ▶ MANEJO

- ▶ O manejo é basicamente preventivo: recomenda-se a diminuição gradativa do medicamento ao longo de algumas semanas, caso tenha sido tomada a decisão de interromper seu uso.
- ▶ Uma vez instalado o quadro, para esse efeito em particular, pode-se utilizar antiespasmódicos, como hioscina.



## COLITE NECROSANTE

É caracterizada por uma aguda e difusa ulceração e necrose intestinal de cunho inflamatório e isquêmico, que raramente pode ser causada por APs, com cerca de 20 casos relatados na literatura. Tem sido implicada de modo particular com as fenotiazinas, sobretudo quando usadas em conjunto com ADTs e anticolinérgicos, sugerindo que o risco está relacionado com a atividade anticolinérgica.



## CONDUÇÃO CARDÍACA E NO ELETROCARDIOGRAMA (ALTERAÇÃO NA)

*Ver Arritmia e Alteração na Condução Cardíaca.*



## CONFUSÃO MENTAL

Estados confusionais agudos e *delirium* são potenciais efeitos adversos de diversos fármacos, em especial os corticoides e aqueles com propriedades anticolinérgicas e dopaminérgicas. Entre os psicofármacos, aqueles com propriedades sedativas ou anticolinérgicas intensas costumam estar associados a tais intercorrências, em especial BZDs, ADTs e APs sedativos. A associação de fármacos com tais propriedades (como ADTs e APs de baixa potência ou APs de alta potência e anticolinérgicos) aumenta o risco, principalmente em idosos. Agonistas dopaminérgicos também podem levar a confusão mental.

Outros psicofármacos já relatados como causadores de estados confusionais agudos, além dos já citados, são bupiriona, bupropiona, pimozida, lítio (sobretudo na intoxicação), AVP, topiramato, zolpidem, risperidona, clozapina e, muito raramente, paroxetina e sertralina.

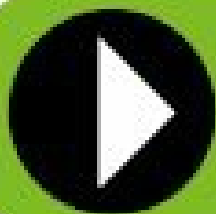
Há relatos de indução de psicose com metilfenidato em doses mais altas e em pacientes adultos com uso continuado, sugerindo a importância da investigação de fatores de risco para esquizofrenia e para dependência de substâncias nesses indivíduos.<sup>20</sup>

### ▶ MANEJO

- ▶ Reduzir a dose ou suspender o psicofármaco, dependendo da intensidade do sintoma.
- ▶ Vigiar para risco de queda, se for o caso.
- ▶ Evitar, especialmente em idosos, o uso isolado e, particularmente, o uso associado de substâncias com efeitos anticolinérgicos intensos; lembrar também que fármacos não psicotrópicos podem causar quadros confusionais, como corticoides, diuréticos, digitálicos, antidiabéticos e opioides.
- ▶ Evitar o uso associado de outros depressores do SNC (álcool, BZDs).
- ▶ Investigar e, se necessário, tratar complicações metabólicas associadas a tais quadros, como desidratação e alterações eletrolíticas.
- ▶ Considerar investigação de foco infeccioso, em especial em idosos, que nem sempre apresentam febre e são mais suscetíveis a retenção urinária secundária ao uso de

psicofármacos (ver *Retenção Urinária*) e consequente infecção urinária.

Ver também *Delirium*, *Síndrome Serotonérgica* e *Síndrome Neuroléptica Maligna*.

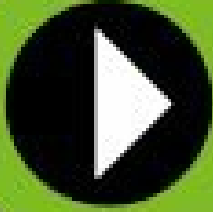


## CONGESTÃO NASAL

Produtos com propriedades atropínicas, como os ADTs, as fenotiazinas e os anti-histamínicos, podem causar congestão nasal (efeito anticolinérgico). Esta também pode ser encontrada em quadros de rinite induzida por fármacos. Nesse caso, estão associados vasodilatadores usados contra impotência (como sildenafil, tadalafila e vardenafila) e outros psicofármacos, como clorpromazina, risperidona, tioridazina e gabapentina. O mecanismo pelo qual estes últimos provocam sintomas de rinite é desconhecido.

### ▶ MANEJO

- ▶ Utilizar substâncias que produzam menos efeitos anticolinérgicos, como os APs de alta potência, (p. ex., haloperidol), APAs (p. ex., risperidona) e antidepressivos ISRSs.
- ▶ Evitar a associação de 2 substâncias com propriedades atropínicas (p. ex., tioridazina com biperideno ou triexifenidil).
- ▶ A descontinuação da medicação em geral resolve o sintoma. Em caso de necessidade de tratamento sintomático, pode ser usado corticoide intranasal (manter o uso em dose efetiva até 7 dias após a remissão dos sintomas e, então, reduzir gradualmente).



## CONSTIPAÇÃO INTESTINAL

Costumam causar constipação os ADTs com ação anticolinérgica. Entre eles, a amitriptilina produz esse efeito em maior intensidade, e, em menor grau, a nortriptilina.

Eventualmente, também produzem constipação intestinal os APs, sobretudo os típicos de baixa potência (p. ex., clorpromazina, tioridazina), a clozapina, a bupiriona, a pimozida, os ISRSs (mais raro; ocorre mais com a paroxetina) e outros antidepressivos como venlafaxina, duloxetina, mirtazapina e bupropiona. A vareniclina, em uso contínuo prolongado, também pode causar constipação.

### ▶ MANEJO

- ▶ Dieta rica em fibras e maior ingestão de líquidos.
- ▶ Uso de laxativos (metamucil, 1-2 envelopes/dia).
- ▶ Fibras vegetais, 2 a 4 colheres de sopa ao dia.

Caso o paciente fique vários dias sem evacuar, recomenda-se o uso de laxativos de contato, como:

- ▶ Picossulfato de sódio (7,5 mg/mL), 8 a 15 gotas/dia.
- ▶ Sementes de *Plantago ovata*, 2 colheres de chá, ou 1 envelope com 5 g, até 2 vezes ao dia;
- ▶ Óleo mineral, 1 colher de sopa 2 a 3 vezes ao dia.
- ▶ Também pode-se usar betanecol, 10 a 30 mg, VO, 3 vezes ao dia (preparado em farmácia de manipulação).
- ▶ Em casos mais graves, e principalmente em idosos, pode-se optar por uma conduta mais agressiva; na emergência, fazer lavagem intestinal ou enema, caso outras opções não tenham dado resultados positivos.

Obs.: A constipação é particularmente perigosa em idosos, pois pode causar obstrução intestinal e íleo paralítico. Nesses pacientes, é recomendável usar um antidepressivo que não costuma produzir esse efeito (p. ex., ISRSs).



## CONVULSÃO

Alguns psicofármacos podem desencadear convulsões, pois diminuem o limiar convulsivo. Em uma análise de ensaios clínicos realizada pela FDA, a incidência de convulsões em pacientes em uso de antidepressivo foi menor do que em pacientes em uso de placebo, comprovando a ausência de associação dos antidepressivos em geral com crises convulsivas. Entretanto, uma análise individualizada dos fármacos mostra incidência mais significativa com o uso de bupropiona, maprotilina e clomipramina, mas ainda abaixo de 1% dos casos. Em casos de *overdose*, todos os antidepressivos têm potencial para causar convulsões. Registros mais frequentes estão associados ao uso de doses acima do recomendado de ADTs, venlafaxina e bupropiona.

O uso de doses inapropriadas de flumazenil para reversão de intoxicação por BZDs pode causar convulsão, assim como no uso em intoxicação mista (junto com ADT).

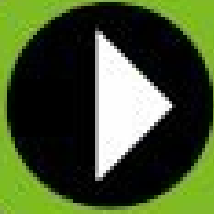
Também há risco aumentado de convulsões durante o uso de outros psicofármacos. A clozapina apresenta o maior risco, proporcional à dose utilizada (mais de 4% em doses acima de 600 mg/dia). A olanzapina e a quetiapina têm incidência ao redor de 1%, enquanto os demais APAs apresentam risco mais baixo. Os APTs de baixa potência, principalmente os fenotiazínicos, como a clorpromazina, também reduzem o limiar convulsivo.

Outras situações nas quais podem ocorrer convulsões são a intoxicação por lítio ou carbamazepina e na SAA ou na retirada de BZDs e anticonvulsivantes. Muito raramente, podem ocorrer durante o uso de IMAOs e ISRSs. Relatos de caso apontam risco com uso de vareniclina.

O uso de metilfenidato pode baixar o limiar convulsivo. Algumas evidências mostram que altas doses desse medicamento podem aumentar o risco de convulsão. Porém, estudos recentes têm mostrado que o uso de doses baixas ( $< 1$  mg/kg/dia) parece não aumentar o risco convulsivo, mesmo em crianças com epilepsia de difícil controle.<sup>20</sup>



- ▶ Alguns fatores de risco devem ser observados antes de se prescrever um psicofármaco que altere o limiar convulsivo, como, por exemplo, convulsão febril, história familiar de epilepsia, existência de lesão cerebral, abstinência de BZD e/ou álcool, interação farmacológica de ADTs com antidepressivos, ISRSs e lítio.
- ▶ Evitar o uso da bupropiona e da maprotilina em pacientes com história prévia de convulsões; manter atenção ao fato de que o risco aumenta proporcionalmente ao incremento da dose dos fármacos.
- ▶ Se ocorrerem convulsões, suspender os medicamentos e solicitar consultoria neurológica. Se necessário, usar diazepam IV.
- ▶ A clozapina, com muita frequência, produz convulsões dose-dependentes. Em pacientes com epilepsia que necessitem usar esse medicamento, evitar associar com carbamazepina (risco aumentado para aplasia de medula devido à associação de ambos os fármacos). A fenitoína baixa os níveis da clozapina e também tem algum efeito depressor sobre a medula. Preferir, nesse caso, o AVP.
- ▶ Usar os APAs com cuidado em pacientes com doença de Alzheimer, nos quais o limiar convulsivo está diminuído.
- ▶ Em caso de desintoxicação de álcool ou BZD, usar preferencialmente um BZD de longa ação, com retirada gradual. Evitar o uso de substâncias que diminuam o limiar convulsivo durante esse período, como APs de baixa potência. Se houver história de convulsões na abstinência, considerar iniciar o uso profilático de anticonvulsivantes.



## CORIZA

Substâncias com ação bloqueadora  $\alpha$ 1-adrenérgica, como os ADTs, em especial a amitriptilina e as fenotiazinas, podem causar congestão nasal e, consequentemente, coriza. Pode ocorrer, ainda, na interrupção abrupta de ISRSs e opioides (codeína e morfina). Para mais informações, ver *Congestão Nasal*.



## CRISES OCULÓGICAS

São contraturas espasmódicas da musculatura dos olhos que causam desvio do globo ocular com duração de poucos minutos a várias horas. São muito comuns na primeira semana de tratamento em jovens do sexo masculino que estejam usando APs de alta potência (distonia aguda), mais do que com os de baixa potência; não costumam ocorrer durante o uso de clozapina. Podem ocorrer na retirada dos APs e também de forma tardia, após uso prolongado desses fármacos, inclusive atípicos. Podem ocorrer, ainda, em pacientes que usam carbamazepina e lamotrigina em doses elevadas e/ou quando o aumento da dosagem diária foi muito rápido, bem como em casos de intoxicação por esses fármacos.

### ▶ MANEJO

No caso da carbamazepina, deve-se interromper o medicamento e reintroduzi-lo em doses bem menores, que serão aumentadas lentamente até que seja alcançada a dosagem necessária.

Nos casos decorrentes do uso de APs:

- ▶ reduzir ou suspender temporariamente a substância, dependendo da intensidade do quadro.
- ▶ usar substâncias antiparkinsonianas, como o biperideno ou o triexifenidil (VO ou IM); pode-se também usar prometazina VO como tratamento ou associada ao neuroléptico como forma de profilaxia a esse efeito (pela ação anticolinérgica).
- ▶ o uso de BZD de longa ação (clonazepam) também pode melhorar o sintoma.
- ▶ fazer o diagnóstico diferencial com tétano e meningite.



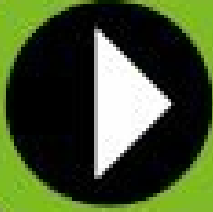
## DÉFICIT COGNITIVO

O uso de substâncias depressoras do SNC ou com efeito anticolinérgico intenso pode provocar prejuízo na memória e na atenção, redução da coordenação motora e diminuição global das funções cognitivas, como é o caso principalmente dos BZDs, dos APTs de baixa potência, de indutores do sono e de alguns ADTs. Esse efeito é particularmente marcante em pessoas idosas.

Ocorre raramente com o uso da carbamazepina e do AVP. O topiramato pode levar a formas mais intensas de alteração cognitiva (dificuldade de encontrar palavras, alteração de memória de trabalho, prejuízo na atenção e concentração e decréscimo na fluência verbal e não verbal), por vezes exigindo a interrupção do tratamento. O desenvolvimento desse efeito colateral depende da dosagem empregada, do uso concomitante de outros medicamentos que causam depressão do SNC ou álcool e da sensibilidade individual. Na verdade, esse efeito pode ocorrer com quase todos os psicofármacos.

### ▶ MANEJO

- ▶ Se a interferência nas funções cognitivas for excessiva e não desaparecer depois de algumas semanas (tolerância), pode-se optar por redução da dose ou mudar para um fármaco de ação menos depressora sobre o SNC.
- ▶ Quando a insônia constitui o sintoma-alvo e a sedação se faz necessária, pode-se optar por um BZD de curta ação apenas à noite, para que o paciente mantenha-se alerta durante o dia (p. ex., midazolam, alprazolam, lorazepam).
- ▶ Evitar, em pacientes idosos, o uso de medicamentos que tenham efeito anticolinérgico marcante ou ação sedativa prolongada.

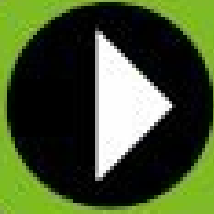


## DÉFICIT DA MEMÓRIA

Pode ocorrer com os psicofármacos depressores do SNC. É particularmente importante com o uso de BZDs e após ECT (em especial a bilateral). Após ECT, em geral ocorre uma forma de amnésia retrógrada transitória. A amnésia pode, também, fazer parte de um quadro de depressão. (Ver também *Amnésia*.)

### ▶ MANEJO

- ▶ O paciente deve ser orientado quanto à possibilidade de esse efeito ocorrer e de que é reversível na grande maioria dos casos.



## DELÍRIOS PARANOIDES

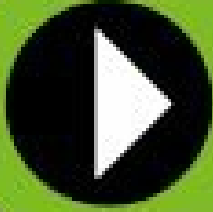
Ver também *Confusão Mental* e *Virada Maníaca*.

Há relatos de indução de psicose com metilfenidato em doses mais altas e em pacientes adultos com uso continuado, sugerindo a importância da investigação de fatores de risco para esquizofrenia e para dependência de substâncias nesses pacientes.<sup>20</sup>

Eventualmente, pode fazer parte de um quadro de intoxicação atropínica causado por substâncias com ação anticolinérgica (ADTs, neurolépticos típicos sedativos e antiparkinsonianos, sobretudo quando associados). Pode ser uma das manifestações de *delirium*.

### ▶ MANEJO

- ▶ Identificar o fármaco causador da intoxicação, suspendê-lo e adotar as demais medidas indicadas nessas situações. (Ver *Intoxicação* e *Delirium*.)



## DELIRIUM

Caracteriza-se por uma alteração aguda do nível de consciência associada a alterações globais das funções cognitivas: atenção, memória e orientação. São frequentes, ainda, alterações da sensopercepção, delírios, inquietude, agitação, alterações do sono e do ciclo sono-vigília, da afetividade (depressão, ansiedade ou medo, irritabilidade, apatia, perplexidade), em geral de causa metabólica, tóxica, infecciosa ou secundária a substâncias. O início costuma ser rápido, com flutuação diurna, durando, na maioria dos casos, menos de 6 meses (CID-10).

Pode ser causado por quase todos psicofármacos. É comum, entretanto, com o uso de psicofármacos de ação anticolinérgica (síndrome atropínica), como ADTs, anti-histamínicos, antiparkinsonianos e APTs de baixa potência, e outras substâncias com esse tipo de efeito (principalmente quando combinadas). Entre os ISRSs, a paroxetina tem maior tendência a precipitar *delirium*, devido à maior afinidade com receptores muscarínicos. Pode ocorrer, ainda, com zolpidem, anticonvulsivantes e lítio. Entre os APAs, a clozapina está mais associada, em virtude de seus efeitos anticolinérgicos intensos, enquanto os demais acarretam menor risco. É mais comum em pacientes idosos ou naqueles com comprometimento cerebral prévio. Pode ocorrer também no curso de um quadro demencial ou no pós-operatório (em geral em idosos).

Múltiplos estudos mostram a associação do uso de BZDs e *delirium*, principalmente em idosos e em pós-operatório. Agentes de longa ação parecem estar mais relacionados que os de curta ação.

## ▶ MANEJO

- ▶ Buscar incessantemente a provável causa clínica do quadro e tentar removê-la ou corrigi-la.
- ▶ Se for secundário ao uso de fármacos:
  - suspender imediatamente a substância suspeita de causar o quadro;
  - manter o paciente em ambiente bem iluminado, mas com poucos estímulos;
  - usar indicadores que facilitem a orientação do indivíduo (p. ex., relógio,

calendário) e prover orientação adequada nos períodos de lucidez;

– utilizar contenção mecânica, quando tal procedimento for necessário para garantir a segurança do paciente.

- ▶ Em caso de não se controlar os sintomas por meio das medidas citadas, pode-se utilizar APs; o agente de escolha é o haloperidol (0,5-1 mg, VO, 2 vezes ao dia, com dosagem mais frequentes, a cada 4 horas, se necessário, ou 0,25-0,5 mg, IM, com dose adicional a cada 30 a 60 minutos, se necessário). Os APAs são uma alternativa: risperidona 0,5 mg 2 vezes ao dia, olanzapina 2,5 a 5 mg 2 vezes ao dia ou quetiapina 25 mg 2 vezes ao dia.
- ▶ Os BZDs são considerados de segunda linha. O uso de BZDs de curta ação (lorazepam) deve ser a escolha. Sugere-se reservá-los para casos de *delirium* por abstinência de sedativos ou álcool, DP ou na SNM.





## DEPENDÊNCIA

Ver também *Síndrome de Retirada ou de Descontinuação*.

Ver também *Transtornos por Uso de Substâncias* na seção “Diretrizes e algoritmos”.

Esse termo não é usado no DSM-5, porém preservamos aqui devido ao seu uso consagrado.

Dependência caracteriza-se:

- ▶ pelo desejo intenso (fissura) e por uma necessidade compulsiva de utilizar determinada substância;
- ▶ pelo uso associado à obtenção de prazer ou alívio dos sintomas ocasionados pela falta da substância, que podem tanto ser físicos como psicológicos;
- ▶ pela ocorrência de uma síndrome de abstinência caso o medicamento seja suspenso ou seus níveis no sangue tenham diminuído;
- ▶ por dificuldades em controlar os padrões de uso, como início, término, quantidades;
- ▶ pela persistência no uso da substância, apesar de serem evidentes seus efeitos prejudiciais;
- ▶ pelo desenvolvimento de tolerância, ou seja, necessidade de uma dose cada vez maior para produzir o mesmo efeito;
- ▶ pelo uso da substância com a finalidade de evitar um estado disfórico e/ou ansioso ou mal-estar físico. Os sintomas de falta variam de acordo com cada substância ou medicamento.

Das substâncias utilizadas na prática psiquiátrica, as que mais costumam causar dependência são os BZDs e os barbitúricos. Na clínica, também é muito comum que analgésicos opioides provoquem o quadro.

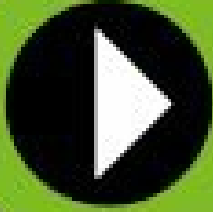
A dependência ocorre mais rapidamente com os BZDs de curta ação (alprazolam, lorazepam), mas também com os de longa ação (diazepam), se usados em doses elevadas e por longos períodos. Sua interrupção produz uma síndrome de abstinência que é muito semelhante a um quadro de ansiedade e que se caracteriza por inquietude, ansiedade, taquicardia, insônia, agitação, ataque de pânico, fraqueza, cefaleia, fadiga, dores musculares, letargia, tremores, náuseas, vômitos, diarreia, câibras, hipotensão,

palpitações, tonturas, hiper-reflexia, hipersensibilidade a estímulos, fotofobia, hiperacusia, alterações sensoriais, despersonalização, desrealização e disforia. Nos casos mais graves, podem ocorrer convulsões, confusão, *delirium* e sintomas psicóticos. A duração é variável. Os sintomas físicos raramente ultrapassam 7 dias. Foi descrito, ainda, que a retirada abrupta do alprazolam pode provocar uma reação do tipo maníaca.

A dependência ocorre após a utilização do medicamento, mesmo em baixas doses, por tempo prolongado, ou pelo uso de altas doses por períodos mais curtos. Os sintomas de abstinência dos BZDs surgem entre 12 horas ou até 1 ou 2 semanas (com os de meia-vida longa) após a última dose. Os sintomas físicos da abstinência tendem a desaparecer em um período de 7 a 10 dias. Os demais sintomas da dependência, entretanto, podem durar até para sempre, como no caso da fissura, ou podem rapidamente se reinstalar após a quebra da abstinência, como a compulsão e a tolerância.

## ► MANEJO

- A substância que provocou dependência, se for um BZD de meia-vida curta (p. ex., lorazepam, alprazolam), deve ser substituída por outra de meia-vida mais longa (diazepam ou clonazepam), e a retirada deve ser feita de forma gradual.
- O recrudescimento da ansiedade pela retirada da substância pode ser confundido com a síndrome de abstinência.
- Nos estados ansiosos, particularmente nos de longa duração (TAG), sempre que possível, deve-se optar pelo uso de ISRSs que também tenham ação ansiolítica, sempre lembrando que há latência de início de ação.
- Na insônia, principalmente nas formas leves e moderadas, deve-se, sempre que possível, evitar o uso de BZDs antes de uma avaliação cuidadosa para esclarecimento da causa básica (p. ex., depressão, transtorno de ansiedade, transtorno de adaptação). Não utilizá-los por mais de 2 semanas sem tentar retirá-los. Pode-se tentar utilizar medicamentos indutores do sono não BZDs, que apresentam menor risco de dependência, como o zolpidem ou a zopiclona.



## DEPÓSITOS GRANULARES NA CÓRNEA

É uma reação adversa da clorpromazina e, provavelmente, dos demais fenotiazínicos. Caracteriza-se por depósitos finos de coloração marrom no endotélio da córnea. Em geral é dose-dependente e, mesmo após a retirada da medicação, pode ser irreversível. Só é possível visualizá-los em exame oftalmológico, e apresentam geralmente caráter benigno, sem riscos ou sintomas adicionais aos pacientes.



## DEPRESSÃO (TRANSTORNO DEPRESSIVO INDUZIDO POR SUBSTÂNCIA/MEDICAMENTO)

Sintomas de depressão leves ou graves o suficiente para preencher os critérios para um TDM configuram o que o DSM-5 considera um transtorno depressivo induzido por substância ou medicamento e estão associados ao uso de um grande número de substâncias: corticoides, antibióticos, agentes anticancerígenos (tamoxifeno), antiparkinsonianos (levodopa, carbidopa, amantadina), ACOs e hormônios (estrogênios, progesterona), anfetaminas, cocaína, PCP, anti-hipertensivos (reserpina,  $\alpha$ -metildopa, guanetidina, propranolol, clonidina, etc.), agentes antivirais (efavirenz, interferon) e derivados do ácido retinoico (isotretinoína). Os sintomas surgem logo após ou até 1 mês depois do início do uso da substância ou medicamento ou logo em seguida a um quadro de intoxicação. É importante também diferenciar de um transtorno depressivo primário, que pode se manifestar novamente durante o uso de algum medicamento. Uma evidência nesse sentido é o paciente ter tido depressão antes do uso do medicamento em questão.

Entre os psicofármacos, os BZDs, os ADTs, outros antidepressivos com efeito sedativo, os APs e os anticonvulsivantes produzem alguns efeitos colaterais semelhantes aos sintomas de depressão: anergia, fadiga, falta de atenção, sonolência e retardo psicomotor. Também têm sido descritos quadros depressivos associados à vareniclina, um agente utilizado no tratamento do tabagismo. O uso crônico de BZDs, associado ou não ao uso de álcool, pode levar ao aparecimento de um quadro de depressão em indivíduos predispostos. O uso de topiramato pode, igualmente, levar a sintomas depressivos.

### ▶ MANEJO

Diante de sintomas depressivos, é fundamental que ainda na avaliação do paciente o médico investigue se os sintomas referidos podem ser ou não um efeito adverso de algum medicamento que esteja sendo utilizado (ou de alguma doença médica). Reduzir a dose, suspender ou trocar de fármaco se for um quadro depressivo secundário a medicamento. Tratar a doença física se for ela a causa. Cabe salientar que há doenças nas quais, mesmo com tratamento adequado, a síndrome depressiva se mantém (p. ex.,

Parkinson, AVC). Nesses casos, está indicado o uso de um antidepressivo.



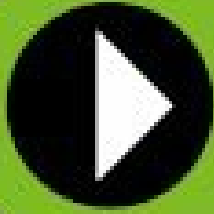
## DERMATITE ESFOLIATIVA

A dermatite esfoliativa, também chamada eritrodermia, é uma inflamação da pele caracterizada por eritema e descamação. Pode ser sintoma de doença dermatológica, neoplasia ou, ainda, secundária ao uso de fármacos. Entre os psicofármacos, têm sido implicados: carbamazepina, fenotiazinas (como a clorpromazina), fenobarbital, fenitoína, opioides, lamotrigina, AVP e lítio. Pode evoluir para uma forma grave: a síndrome de Stevens-Johnson.

### ▶ MANEJO

- ▶ Interromper o uso do medicamento, pois se trata de um quadro grave ou que pode evoluir para uma forma grave, e solicitar avaliação dermatológica.
- ▶ Optar por outra classe de medicamentos.
- ▶ Nesses casos, o fármaco que produziu o quadro clínico não deve ser usado novamente.

Para mais informações, ver *Síndrome de Stevens-Johnson*.



## DESCOLORAÇÃO DA PELE

É um efeito adverso que pode ocorrer, embora em casos raros, com o uso da clorpromazina e, provavelmente, dos demais fenotiazínicos. A descoloração se restringe às áreas expostas, com a pele atingindo tons de cinza.



## DESINIBIÇÃO COMPORTAMENTAL

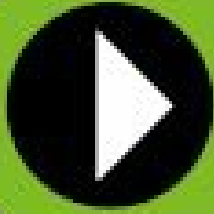
Episódios de reação paradoxal de desinibição comportamental têm sido relatados com o uso de BZDs e, mais raramente, anfetaminas e metilfenidato. Caracterizam-se por aumento da ansiedade, hiperatividade, desinibição sexual, hostilidade e euforia. Como fatores de risco, identificam-se genética (familiares que tenham tido reações paradoxais), doença neurológica, os extremos de idade (crianças e idosos) e, sobretudo, a personalidade do paciente: indivíduos agressivos e com controle deficiente de impulsos estão mais propensos a desenvolver reações paradoxais.

Relatos de desinibição foram descritos em crianças com o uso de ISRSs, sendo mais recentemente atribuídos à fluvoxamina.<sup>21</sup>

### ▶ MANEJO

- ▶ Suspender o BZD e/ou o medicamento suspeito de induzir o quadro.
- ▶ Considerar indução de psicose (p. ex. intoxicação atropínica) ou episódio maníaco quando em uso de antidepressivos, anfetaminas ou metilfenidato.
- ▶ Em episódios graves de descontrole, a administração de 5 mg IM de haloperidol frequentemente é efetiva em provocar sedação. Os APAs são uma alternativa: risperidona 0,5 mg 2 vezes ao dia, olanzapina 2,5 a 5 mg 2 vezes ao dia ou quetiapina 25 mg 2 vezes ao dia.





## DESREALIZAÇÃO

Experiência subjetiva na qual o ambiente é percebido como estranho e irreal. Pode ocorrer com o uso dos ADTs. Tem sido descrita também com o uso de paroxetina, em especial nas semanas iniciais do tratamento.

### ▶ MANEJO

Quando o sintoma for grave, pode-se optar por outra classe de antidepressivos, como outros ISRSs, excetuando-se paroxetina (p. ex., fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina), ou bupropiona, venlafaxina, reboxetina, amineptina, dependendo do diagnóstico que o paciente apresenta.



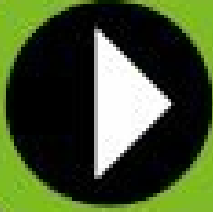
## DESREGULAÇÃO DA TEMPERATURA

É um efeito bastante comum com o uso de ADTs (p. ex., calorões) e fenotiazinas, sem consequências clínicas adicionais. Ondas de calor podem ocorrer, ainda, com o uso de  $T_3$ . Esse efeito normalmente não apresenta relevância clínica e costuma ceder com o passar do tempo. Também pode ocorrer como sintoma na SNM e na síndrome serotoninérgica (hipertermia). Os APs podem causar hipotermia, sendo que os que têm maior antagonismo a receptores  $5-HT_2$  parecem ter associação maior com esse efeito.

### ▶ MANEJO

- ▶ Esclarecimento ao paciente sobre a benignidade e a autolimitação desse efeito colateral, no caso dos ADTs.
- ▶ Nos casos de hipotermia induzida por APs, a troca da medicação deve ser cogitada, devido a possível gravidade do quadro.

*Ver Síndrome Neuroléptica Maligna e Síndrome Serotoninérgica.*



## DIABETES INSÍPIDO

A eliminação excessiva de urina é comum entre pacientes em litioterapia. Em geral, é acompanhada de polidipsia e nictúria. Quando o volume urinário excede 3 L de urina/dia (em 24 horas), caracteriza-se um quadro de DI nefrogênico. A urina torna-se diluída, com baixos níveis urinários de eletrólitos e baixa osmolaridade (dificuldade de concentrar a urina). Esse fenômeno deve-se ao antagonismo que o lítio exerce sobre o ADH em nível renal. Até 20 a 40% dos pacientes em uso prolongado de lítio podem apresentar essa complicação.

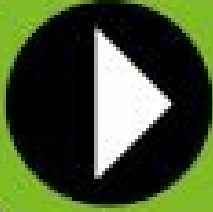
O lítio parece interferir na resposta das células tubulares distais ao ADH, já que seus níveis se encontram normais durante a litioterapia ou mesmo elevados. O lítio diminuiria a atividade da adenilciclase, do AMP-c e, conseqüentemente, a própria atividade de reabsorção da água dessas células. Esse fármaco suprime, ainda, a reabsorção da água no túbulo proximal, na alça de Henle e no ducto coletor, provocando poliúria.

### ▶ MANEJO

- ▶ Em geral, a poliúria induzida pelo lítio desaparece prontamente com a interrupção do uso, embora em alguns casos leve de meses a anos para o reestabelecimento da capacidade renal de concentrar urina.
- ▶ Muitas vezes, o efeito não é tão intenso, e o lítio pode ser mantido.
- ▶ Caso a manutenção do lítio seja muito importante, pode-se tentar diminuir a dose, se for clinicamente possível. Caso contrário, optar por outro estabilizador do humor e por tomada única ao dia.
- ▶ Usar um diurético. A substância de escolha é a amilorida, um diurético poupador de potássio, na dose de 10 a 20 mg/dia. (Sua apresentação comercial é, em geral, em combinação com hidroclorotiazida.) Pode-se também usar a hidroclorotiazida, 50 mg/dia. O aumento da excreção do sódio produzido pelo tiazídico acarreta diminuição do volume extracelular, que acaba reduzindo o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular, provocando aumento da reabsorção de sódio e água. Quando este último diurético for usado, deve-se diminuir a dose de lítio pela metade

e realizar nova dosagem sérica (litemia). Também devem ser monitorados os níveis séricos de potássio, já que pode ocorrer a depleção desse elemento.

- ▶ Indometacina – um AINE – 50 mg VO 3 vezes/dia, quando é necessária a eliminação imediata do sintoma. Não é utilizada para tratamento de manutenção.
- ▶ Suplementação de potássio por meio de medicamento ou dos alimentos (banana, laranja, cenoura) para manter seus níveis entre 10 e 20 mEq/L, quando for utilizado um diurético poupador de potássio, como, por exemplo, espironolactona.
- ▶ Fazer um controle mais frequente da função renal e dos níveis de eletrólitos (especialmente o potássio, se for utilizado um diurético tiazídico).

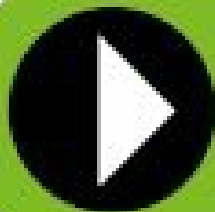


## DIARREIA

Com o uso do lítio, pode ocorrer o amolecimento das fezes. Se houver diarreia grave, suspeitar de intoxicação. Pode ocorrer, ainda que muito raramente, com os antidepressivos ISRSs (em especial com sertralina e escitalopram), com a clozapina, o AVP, a buspirona, os IMAOs e a carbamazepina, bem como na retirada de ADTs. A diarreia também está associada ao uso do donepezil.

### ▶ MANEJO

- ▶ Se o sintoma for muito incômodo (mais de 2 evacuações por dia), inicialmente tentar reduzir a dose.
- ▶ No caso de diarreia grave, suspender o medicamento em uso, substituindo-o por outro.
- ▶ No caso do uso do lítio, o aparecimento de diarreia seguida de vômitos deve ser acompanhado com monitoramento mais próximo, que pode supor um quadro de intoxicação.



## DIMINUIÇÃO DA LIBIDO

Ver também *Anorgasmia* e *Hiperprolactinemia*.

Um grande número de psicofármacos, incluindo os ADTs, os ISRSs, os IRSNs, como a venlafaxina, os IMAOs, o alprazolam e os APs, pode levar à diminuição do desejo sexual. O possível mecanismo seria o aumento da disponibilidade de serotonina, principalmente pelo agonismo em receptores 5-HT<sub>2A</sub> pós-sinápticos e, em menor grau, 5-HT<sub>3</sub>. Além disso, o bloqueio a receptores colinérgicos parece estar relacionado a disfunção sexual, o que justificaria uma maior redução de libido com paroxetina em comparação a outros ISRSs. Esse efeito pode ser causado também por carbonato de lítio, APAs e anticonvulsivantes como carbamazepina, fenitoína, divalproato e gabapentina (neste último, mesmo em doses tão baixas quanto 300 mg). Existem relatos de diminuição leve a moderada do desejo sexual em 20% das mulheres e em 18 a 23% dos homens tratados com lítio isoladamente ou associado a outros psicofármacos. Entretanto, há descrições de que o lítio causa menos disfunção sexual do que os anticonvulsivantes. Contudo, muitas vezes, há polifarmácia, sendo difícil determinar o medicamento causador da disfunção. A disfunção sexual é mais comum em pacientes que utilizam carbamazepina ou fenitoína do que naqueles que usam anticonvulsivantes não indutores de enzimas, como o AVP ou a lamotrigina. O valproato, entretanto, pode causar alterações hormonais que desencadeiam a diminuição da libido. Todavia, a indução enzimática causada pelos anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) aumenta a síntese hepática de globulinas que se ligam aos hormônios sexuais, o que reduz a quantidade de testosterona livre e eleva o metabolismo desses hormônios, incluindo contraceptivos exógenos.

Os APs causam disfunções sexuais (com mais frequência, a diminuição da libido) basicamente por 2 mecanismos: antagonismo dopaminérgico e aumento da prolactina causado pelo bloqueio dopaminérgico. Entre os APAs, a risperidona é o que mais causa elevação da prolactina e, por conseguinte, diminuição da libido, seguido pela olanzapina. Outros APs, como quetiapina, ziprasidona, aripiprazol e clozapina, não elevam a prolactina e estão menos associados à diminuição da libido. Em função disso, são uma boa alternativa para aqueles indivíduos que já apresentam queixa de diminuição na libido previamente ao início do tratamento medicamentoso. Já os APTs,

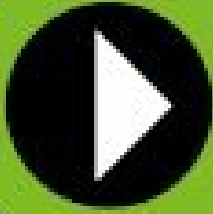
por realizarem bloqueio dopaminérgico mais potente, envolvem mais queixas de diminuição da libido com haloperidol, flufenazina e clorpromazina.

## ▶ MANEJO

- ▶ É importante assinalar que o efeito pode ser secundário tanto ao uso do fármaco como a um sintoma do quadro clínico (depressão, ansiedade, psicose) que levou à utilização do medicamento. Para fazer o diagnóstico diferencial na história clínica, verificar se o quadro de diminuição da libido é anterior ao uso da substância ou se iniciou concomitantemente com sua administração. Verificar, ainda, se não existe disfunção sexual primária (transtorno do desejo sexual hipoativo em homens, ou transtorno do interesse/excitação sexual em mulheres). Nesse caso, ver *Diminuição da Libido* na seção “Psicofármacos em doenças e problemas físicos”.
- ▶ Caso o sintoma seja muito incômodo e persista por mais de 1 mês, reduzir a dose, se possível (com os ISRSs, em geral, basta diminuir sua dose – p. ex., de 20 para 10 mg/dia de fluoxetina).
- ▶ Se houver anorgasmia, pode-se associar betanecol (10-30 mg), 1 a 2 horas antes da relação sexual, ou ciproetadina (4-12 mg), também 1 a 2 horas antes.
- ▶ Pode-se trocar o medicamento por um antidepressivo que não provoque tão frequentemente disfunções sexuais: trazodona, nefazodona, mirtazapina, bupropiona. Um estudo mostra que o uso de agomelatina (25-50 mg/dia), como antidepressivo, pode ser uma boa opção devido a poucos efeitos sexuais, principalmente em mulheres.<sup>22</sup>
- ▶ Um ECR demonstrou boa resposta de mulheres com disfunção sexual induzida por antidepressivos ao uso de sildenafil na dose de 50 a 100 mg, ingerida 1 hora antes da relação sexual. Outro estudo mostrou melhora da libido em homens e mulheres com disfunção sexual causada por antidepressivos com o uso de sildenafil.<sup>10</sup> Deve-se atentar para as potenciais interações entre os inibidores da fosfodiesterase, que muitas vezes são utilizados em pacientes com diminuição na libido, e determinados antidepressivos, pois pode haver aumento no risco de hipotensão e arritmias. Também se recomenda cautela para interações medicamentosas entre os APs e os inibidores da fosfodiesterase comumente usados em pacientes com diminuição na libido (sildenafil, tadalafila), pois pode haver hipotensão e prolongamento do intervalo QT.
- ▶ Na diminuição da libido relacionada aos ISRSs, é aconselhada a associação de bupropiona: 2 estudos controlados por placebo mostraram aumento do desejo sexual com a utilização desse fármaco em 2 doses diárias de 150 mg, tanto em homens como em mulheres.<sup>8,9</sup>

- ▶ Outro ECR, duplo-cego, demonstrou benefício de 400 mg de SAME (S-adenosyl-L-methionina, disponível como suplemento alimentar no Brasil), em 2 tomadas diárias, em associação ao ISRS ou IRSN em uso, na melhora da libido masculina.<sup>23</sup> Há uma fraca evidência de que a associação de trazodona à medicação em uso possa causar um aumento do desejo sexual.





## DIMINUIÇÃO DE PESO

O controle neural do apetite parece dar-se no hipotálamo e está sob influência complexa de vários neurotransmissores, entre eles as monoaminas biogênicas (noradrenalina, serotonina e dopamina). A serotonina estimula o centro da saciedade, localizado no hipotálamo ventromedial. A noradrenalina antagoniza o efeito da serotonina e facilita o apetite. Já a dopamina estimula um centro de facilitação do comportamento alimentar. Psicofármacos que atuam sobre esses neurotransmissores podem alterar o apetite, como os ISRSs, os psicoestimulantes e a bupropiona. O topiramato costuma causar perda de peso.

Transtornos do humor, em particular a depressão, frequentemente são acompanhados de diminuição do apetite e do peso corporal. Também podem causar perda de peso, anorexia nervosa, alterações na tireoide, câncer, entre outros.

O lítio pode acarretar anorexia em decorrência de irritação gástrica, capaz de provocar náuseas e/ou vômitos, embora seja mais comum o ganho de peso.

### ▶ MANEJO

- ▶ Como a perda de peso pode ter diversas causas, incluindo as não iatrogênicas, uma avaliação cuidadosa deve ser feita no paciente com esse sintoma, para esclarecer as possíveis causas da perda de peso.
- ▶ Em pacientes deprimidos com acentuada perda de peso, devem ser evitados os ISRSs que diminuem o apetite, como a fluoxetina, preferindo-se os ADTs, como a imipramina, ou a amitriptilina, que estimulam o apetite, por bloquearem os receptores  $H_1$  (efeito anti-histamínico), assim como a mirtazapina ou a paroxetina, que tem sido associada a ganho de peso.
- ▶ Revisar o hábito alimentar com a introdução de alimentos mais calóricos; se necessário, solicitar a ajuda de nutricionista.
- ▶ Em pacientes com TDAH que estejam utilizando metilfenidato ou anfetamina e estejam com perda de peso muito importante, pode-se trocar a medicação em uso por outra que cause menos esse efeito adverso, como atomoxetina, guanfacina ou

modafinila.



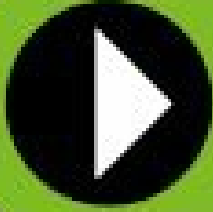
## DIPLOPIA

Diplopia (visão dupla) pode ocorrer com o uso de carbamazepina nas primeiras semanas de tratamento e é decorrente da neurotoxicidade induzida por essa substância. Faz parte do quadro de superdosagem ou de intoxicação por esse fármaco. Há relatos recentes de diplopia causada por citalopram e sertralina.

Também pode ser causada por medicamentos com ação anticolinérgica, como prometazina, ADTs e mirtazapina.

### ▶ MANEJO

- ▶ A carbamazepina sempre deve ser iniciada de forma gradual, para evitar efeitos de neurotoxicidade. Inicia-se com 100 mg (1/2 cp de 200 mg), VO, à noite, e aumenta-se gradualmente, de acordo com a tolerância do paciente. Se tolerada, aumenta-se 200 mg a cada 2 ou 3 dias. Se ainda assim ocorrer diplopia, a dosagem deve ser diminuída temporariamente para, em seguida, ser aumentada de forma mais lenta.
- ▶ A diplopia também pode ser um sinal de superdosagem. Nesse caso, o nível sérico do fármaco deve ser verificado, e a dose, ajustada.



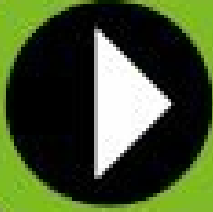
## DISARTRIA

É um distúrbio na articulação das palavras por alteração do SNC. Costuma ocorrer em conjunto com outros sintomas neuropsiquiátricos, fazendo parte de um quadro de intoxicação que pode ser provocado por praticamente todos os psicotrópicos quando em níveis neurotóxicos. Entre os que provocam esse efeito, destacam-se as substâncias de ação anticolinérgica, a carbamazepina, o AVP, os BZDs, os APs, em especial os típicos (p. ex., clorpromazina, haloperidol), com alto índice de ECEs ou sedativos, o lítio e, raramente, os ISRSs.

### ▶ MANEJO

A disartria costuma ser um sinal de neurotoxicidade do psicofármaco, sendo, portanto, importante adotar algumas medidas:

- ▶ fazer um *screening* urinário para substâncias, quando não se sabe qual está sendo utilizada;
- ▶ fazer a dosagem sérica do fármaco, quando possível;
- ▶ diminuir a dose ou retirar o fármaco nos quadros de maior gravidade;
- ▶ no caso de APs, optar por uma substância que cause menos ECEs (p. ex., trocar o haloperidol ou clorpromazina pela risperidona ou olanzapina).



## DISCINESIA

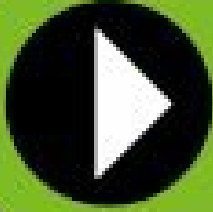
São movimentos repetitivos, estereotipados e involuntários de grupos musculares, mais frequentemente orolinguais, podendo ocorrer também com os membros ou o tronco. O mecanismo fisiopatológico é complexo e está associado ao antagonismo de receptores  $D_2$  e, em menor escala,  $D_3$  na via nigroestriatal. Esse mecanismo é modulado por receptores serotoninérgicos  $5-HT_{2A}$ . Estando essa via bloqueada, reduz-se a inibição de ACh, gerando os sintomas. O quadro pode ser de início agudo ou tardio. Deve ser feito o diagnóstico diferencial de distonias e coreia, que podem ser decorrentes de lesões estriatais nas doenças de Wilson, de Huntington e de Sydenham. Deve ser distinguida, ainda, de tiques e compulsões.

Pode ocorrer com o uso crônico de APTs (5-10%) e com a risperidona em doses altas. É raro que ocorra com a olanzapina e muito raro com ISRSs e quetiapina. Uma discinesia orolingual pode ser um sinal de intoxicação de lítio.

### ▶ MANEJO

- ▶ Reduzir gradualmente a dose do medicamento que está sendo utilizado.
- ▶ Substituir por outro antidepressivo, se for o caso, e se os efeitos adversos do atual forem muito desconfortáveis. Em um relato de caso com fluoxetina, os sintomas desapareceram depois de 6 meses de interrupção do medicamento.
- ▶ Substituir por outro AP com menor probabilidade de causar esses sintomas, se não for possível descontinuar a medicação.

Ver *Discinesia Tardia*, a seguir.



## DISCINESIA TARDIA

São **movimentos estereotipados e involuntários de grupos musculares**, mais frequentemente **orolinguais**, podendo ocorrer também com os **membros** e o **tronco**. Ocorre em cerca de 20 a 35% dos pacientes após uso prolongado de APs. Essas taxas podem chegar a 30 a 50% após 5 a 10 anos de uso, segundo alguns autores. Os **riscos** para discinesia tardia citados com frequência são: **idade avançada**; **sexo feminino**; **uso de doses elevadas no início do tratamento**; **aparecimento de parkinsonismo no início do uso dos APs**; e **o tempo de uso (cumulativo) dessa classe**. Em relação a esse aspecto, foi observada incidência de 2,5% no primeiro ano de uso, 12,1% depois de 2 anos e 22,9% depois de 3 anos. Foram também observadas **associações** entre **insight pobre no início do tratamento**, **sintomas negativos** e **abuso de álcool ou drogas** com o desenvolvimento de discinesia tardia. Verificou-se, ainda, relação significativa entre o **número de interrupções do neuroléptico** (3 vezes maior em pacientes com mais de 2 interrupções) e a ocorrência dessa condição.

A discinesia tardia é um sintoma tardio secundário ao uso crônico do medicamento, já havendo relatos com quase todos os APs atualmente disponíveis, incluindo a clozapina. Pode ser irreversível ou reversível apenas em parte. Na maioria dos pacientes, os sintomas são leves, mas, em uma minoria, são incapacitantes e irreversíveis, levando a dificuldade de alimentação e de fala e a distúrbios respiratórios. Deve-se ao **desenvolvimento de uma hipersensibilidade dos receptores dopaminérgicos pós-sinápticos**, causada pelo uso crônico de substâncias bloqueadoras desses receptores.

A discinesia orofacial é o aspecto mais característico da discinesia tardia. Seu **início é lento**, podendo **começar com leves movimentos da língua**, seguidos por **movimentos mais exagerados, incluindo também os lábios**. Podem ocorrer, ainda, movimentos de **mastigação, de piscar, levantamento das sobrancelhas e caretas**. O envolvimento das extremidades e do tronco inclui movimentos coreoatetoides de mãos, braços e pés e movimentos pélvicos de balanço, oscilação e rotação. Têm sido relatadas distonias de aparecimento tardio, envolvendo pescoço e tronco. Esses sintomas foram denominados “distonia tardia” por vários autores. **Os movimentos desaparecem com o sono**. Os sintomas tendem a ser **mais leves logo após o acordar e mais intensos à tarde**.

Os APTs parecem ter risco semelhante entre si para essa condição. Discute-se se a discinesia tardia pode ocorrer com o uso de **ISRSSs**, embora tenham sido publicados relatos de caso com fluoxetina e duloxetina.<sup>24</sup>

Os **APAs** produzem menos discinesia tardia que os **APTs**, embora estudos recentes venham demonstrando uma incidência maior do que constatado a princípio. Foi documentada a incidência de 4% de discinesia tardia em uma população com média de 12 anos de uso do fármaco como AP de primeira linha.

O uso prolongado (mais de 12 semanas) de **metoclopramida** também pode levar a DT.

## ► MANEJO

A maioria dos tratamentos para discinesia tardia tem-se mostrado sem efeito significativo em ensaios clínicos. A **redução gradual da dose** do medicamento em uso deve ser realizada, embora possa ocorrer piora com a retirada do agente causador. Deve-se cogitar a **troca por um AP com menos propensão** a causar DT (**clozapina**, **quetiapina** e **olanzapina**).

Diversos tratamentos já foram pesquisados, não havendo evidências robustas de benefício. Entre os tratamentos já testados, destacam-se vitamina E, AVP, ácidos graxos, injeções de toxina botulínica, BZDs, bromocriptina, clonidina, estrogênio, lítio, selegilina, bloqueadores dos canais de cálcio e  $\beta$ -bloqueadores. Um ECR mostrou melhora dos sintomas com extrato de *Ginkgo biloba*.<sup>25</sup> Uma revisão mostrou possível melhora na DT com DBS, embora os estudos analisados tenham sido de pequena escala e necessitam de confirmação.<sup>26</sup>

## PREVENÇÃO

- Em primeiro lugar, alertar os pacientes, especialmente aqueles que forem utilizar por períodos prolongados, quanto à possibilidade dessa reação adversa dos APs.
- Avaliar periodicamente a necessidade de continuar o medicamento, usando a menor dose efetiva e, sempre que possível, evitando o uso de altas doses de APs. Sobretudo em pacientes idosos, evitar utilizar os neurolépticos típicos e, quando necessários, usar a menor dose possível. Nos transtornos do humor, quando necessário, deve-se procurar usar a menor dose efetiva.
- É preferível usar os APs em pacientes com esquizofrenia de forma contínua, evitando interrupções; quando da redução da dose, reduzir de modo lento e gradual.



**DISFORIA**

*Ver Irritabilidade, Inquietude e Agitação.*





## DISFUNÇÃO DO NODO SINUSAL

*Ver Arritmias.*

O lítio e a carbamazepina, assim como os ADTs, podem causar, com certa frequência, disfunção do nodo sinusal (bloqueio, taquicardia) e arritmias ventriculares, eventualmente intermitentes, mas, em geral, reversíveis. Foi descrito, entretanto, esse mesmo quadro com o uso do lítio, porém irreversível, que só foi corrigido com a colocação de um marca-passo.

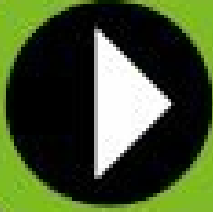


## DISFUNÇÃO ERÉTIL

É a incapacidade parcial ou completa, persistente ou recorrente, de atingir ou manter a ereção até o término da atividade sexual, ou a falta de um senso subjetivo de excitação e prazer sexual, persistente ou recorrente, durante a atividade sexual. Ocorre com uma grande variedade de psicofármacos (APs, ADTs, IMAOs, ISRSs, lítio e, mais raramente, BZDs). Atribui-se essa reação adversa ao bloqueio de receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos, ao bloqueio pós-sináptico de receptores 5-HT e a alterações nos níveis de prolactina em decorrência de bloqueio  $D_2$ .

### ▶ MANEJO

- ▶ Na avaliação do paciente, verificar se a disfunção não é um transtorno erétil (primário), se não é secundária a doenças médicas comórbidas (diabetes, tabagismo, problema neurológico, secundário a cirurgia de próstata, etc.) ou se não faz parte do quadro psiquiátrico (depressão, psicose, etc.)
- ▶ Se é um paciente deprimido, completar o ensaio clínico (6-8 semanas), pois a DE pode ser um sintoma da depressão, para verificar se houve melhora dos sintomas.
- ▶ Quando é um efeito adverso de um medicamento (p. ex., ISRS), é possível ocorrer tolerância a esse efeito com a continuidade do uso do medicamento. Se a disfunção sexual for intensa e durar mais de 1 mês, reduzir a dose ou trocar por um fármaco com baixa incidência desse efeito colateral, como bupropiona, trazodona ou mirtazapina.
- ▶ Pode-se associar sildenafil ao antidepressivo, uma vez que tem sido eficaz no tratamento da DE induzida por antidepressivos serotoninérgicos. Com mecanismo de ação semelhante, mas melhor opção posológica, como alternativa, pode-se usar tadalafila ou vardenafila.
- ▶ Um estudo demonstrou, também, a eficácia da associação de sildenafil no tratamento da DE induzida por APs.<sup>27</sup>



## DISLIPIDEMIA

Dislipidemia é um distúrbio caracterizado pelo aumento dos níveis séricos de gorduras, incluindo os triglicerídeos, o colesterol total, HDL-c e LDL-c. Tem sido fortemente associada ao uso de APAs, como olanzapina, quetiapina, risperidona e clozapina. O mecanismo pelo qual esses medicamentos causam essa alteração metabólica, além do fato de causarem obesidade pelo aumento da ingesta calórica, ainda é desconhecido. A carbamazepina e a fenitoína também podem induzir aumento dos níveis séricos do colesterol. Alguns ISRSs, como sertralina, fluoxetina e fluvoxamina, vêm sendo associados à hipercolesterolemia e ao aumento de gordura abdominal, o que não ocorre com o citalopram. O ganho de peso causado pela paroxetina não parece estar associado ao desenvolvimento de dislipidemia.

### ▶ MANEJO

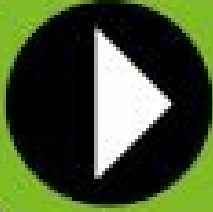
- ▶ O manejo inicial deve ser a orientação ao paciente em relação a hábitos alimentares saudáveis, como restrição da ingestão de gorduras saturadas, frituras; aumento da ingestão de verduras, frutas e alimentos ricos em HDL (bom colesterol), como peixes, frutos do mar; exercícios físicos aeróbicos regulares; e controle frequente do peso em balança de boa qualidade (sempre a mesma e nas mesmas condições). Se essas orientações gerais não forem suficientes, solicitar a ajuda de um nutricionista.
- ▶ Caso a dislipidemia seja muito importante, deve-se cogitar a possibilidade de troca para outro fármaco com menor probabilidade de causar disfunção dos lipídeos.
- ▶ Para pacientes com risco cardiovascular aumentado, sugerem-se APs que causem mínimo efeito adverso metabólico ou cardiovascular, como aripiprazol, ziprasidona, asenapina, iloperidona ou lurasidona.
- ▶ Ainda existem poucos estudos sobre o uso de hipolipemiantes orais para tratar dislipidemia causada por APAs. Sugere-se individualizar essa avaliação e realizá-la em conjunto com clínico geral ou cardiologista.



## DISPNEIA

Ver também *Hipertensão Pulmonar* e *Tosse*.

Os BZDs podem agravar quadros de dispneia em pacientes com DPOC, pois deprimem o centro respiratório. Essa condição também tem sido relatada com o uso de fluoxetina. A olanzapina, em doses superiores a 5 mg/dia, foi associada a hiperventilação e dispneia. Também há relatos de que a quetiapina possa provocar tais sintomas. Esses efeitos remitem após a retirada dos fármacos.



# DISTONIA

## DISTONIA AGUDA

É uma contratura muscular aguda, em geral da musculatura do pescoço, da língua, da face e das costas. Pode durar de minutos a horas, sendo altamente desconfortável para o paciente. É comum na primeira semana de tratamento em jovens do sexo masculino que estejam usando APTs (p. ex., haloperidol, droperidol, flufenazina) em altas doses e com história de distonia aguda. O uso crônico de cocaína também parece ser importante fator de risco, por reduzir a densidade de receptores  $D_2$  e por causar anormalidades no sistema dopaminérgico.

A distonia aguda ocorre menos com o uso dos APTs de baixa potência e com APAs, como a clozapina. Pode desenvolver-se, ainda, durante o uso de ISRSs. Manifesta-se também sob a forma de crises oculogíricas, opistótono, torcicolo, abertura forçada da boca, protusão da língua, disartria, disfagia ou trismo com deslocamento da mandíbula. Muito raramente, pode ocorrer com o uso de ADTs.

## ▶ MANEJO

- ▶ Fazer o diagnóstico diferencial com outras condições neurológicas capazes de provocar distonias agudas, como tétano e meningite.
- ▶ Reduzir a dose ou suspender temporariamente o AP, dependendo da intensidade do quadro.
- ▶ Usar fármacos antiparkinsonianos, como o biperideno, 2 mg, VO, 2 ou 3 vezes ao dia, ou 1 ampola IM nas reações agudas, ou triexifenidil, 2 mg, VO, 2 ou 3 vezes ao dia, ou 1 ampola IM. Pode-se também usar prometazina, 50 mg, VO, associada ao neuroléptico, como uma forma de profilaxia desse efeito.
- ▶ Em pacientes com história prévia de uso de cocaína que forem utilizar neurolépticos, sugere-se associar anticolinérgicos, pelo menos durante os 7 dias iniciais.

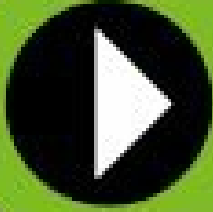
## DISTONIA TARDIA

Têm sido relatadas distonias de aparecimento tardio envolvendo pescoço e tronco. É um das síndromes extrapiramidais que podem ocorrer com o uso prolongado de APs. Manifesta-se em cerca de 3% dos pacientes em uso prolongado dessas medicações. O diagnóstico inclui presença de distonia crônica, manifestada por contraturas musculares, posturas anormais e movimentos repetitivos que ocorrem tardiamente durante o uso de APs, especialmente os típicos.

Diversos autores sugerem que a distonia tardia seja considerada distinta da discinesia tardia, devido a diferenças nas manifestações clínicas, ausência da predominância em mulheres (observada na discinesia tardia) e resposta diferente aos anticolinérgicos, que podem aliviar a distonia, mas pioram a discinesia. Os fatores de risco incluem sexo masculino, ser jovem e presença de discinesia tardia.

### ► MANEJO

- Avaliar necessidade da continuidade do uso de AP. Se necessária, a troca para um atípico, especialmente clozapina, pode ser útil.
- Se a distonia é relativamente localizada, há relatos de que a aplicação de toxina botulínica possa ser efetiva.
- Altas doses de anticolinérgicos melhoraram o quadro em alguns relatos de caso.

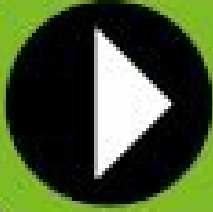


## DOR EPIGÁSTRICA

Dor epigástrica é a sensação de ardência na região do estômago que pode ocorrer no início do tratamento com ISRSs, AVP ou lítio, acompanhada ou não por náuseas e vômitos, especialmente em pacientes com história de gastrite e úlcera péptica.

### ▶ MANEJO

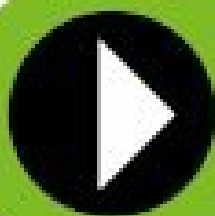
- ▶ É um sintoma que tende a desaparecer após as primeiras semanas de uso.
- ▶ Recomendar ao paciente ingerir o medicamento durante ou imediatamente após as refeições. Trocar os horários da ingesta do fármaco ou fracionar a dose pode ser útil em alguns casos.
- ▶ A redução da dose (ISRSs) pode, eventualmente, aliviar o sintoma. O uso de apresentações de liberação prolongada pode ser uma estratégia, sobretudo no caso do lítio e do divalproato de sódio.
- ▶ Se for muito forte e intolerável, trocar para outra classe de psicofármacos ou solicitar avaliação de um especialista.



## DOR MUSCULAR

Ver *Mialgia*.





DOR NA MAMA

Ver *Mastodinia*.

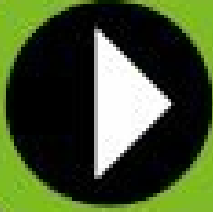


## DOR NOS TESTÍCULOS

Pode ser um efeito colateral do milnaciprano e dos ADTs: imipramina, clomipramina. A retirada de imipramina também pode provocar esse sintoma.

### ▶ MANEJO

- ▶ Reduzir a dose, para ver se o sintoma desaparece, e reintroduzir a medicação de forma mais lenta.
- ▶ Se o sintoma for muito incômodo, trocar por outro medicamento ou solicitar avaliação de especialista caso o sintoma persista.



## EDEMA

Edema periférico tem uma gama de possíveis causas e pode também ser consequência do uso de medicamentos. Inicialmente, deve-se descartar outras etiologias, como disfunções cardiovasculares, renais ou hepáticas, por meio de uma boa anamnese, exame clínico e exames complementares. O mecanismo pelo qual as medicações psicotrópicas causam edema periférico ainda não está elucidado. Acredita-se que o extravasamento de líquido através dos capilares nas extremidades baixas ocorra por consequência da vasodilatação resultante da ação de substâncias bloqueadoras  $\alpha$ -adrenérgicas, como os APs. Edemas causados por anticonvulsivantes, como divalproato, gabapentina ou tiagabina, podem ser resultado direto de efeitos gabaérgicos na resistência vascular periférica.

Uma minoria de pacientes pode desenvolver edema intermitente de face e extremidades quando em uso de lítio. Supõe-se que esse edema ocorra em função de redistribuição de sódio do meio intracelular para o meio extracelular ou por alterações na absorção tubular renal de sódio. O problema, com frequência, se resolve de maneira espontânea, não ocorrendo alteração na função renal.

A fluoxetina pode produzir edema de face. Há, ainda, referências ao edema produzido por risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, escitalopram, trazodona, mirtazapina, mianserina, moclobemida e IMAOs. Há também relatos de caso de edema causado pela associação de divalproato com risperidona e divalproato com quetiapina.

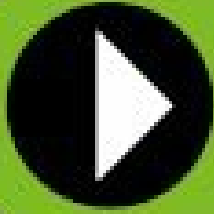
Os ISRSs produzem edema de língua, provocando aumento de seu volume e, eventualmente, determinando dificuldades para deglutir.

## ▶ MANEJO

- ▶ Investigar se a causa é mesmo medicamentosa por meio da história clínica, exame físico e exames complementares. Edema unilateral e crônico fala pouco a favor de causa medicamentosa.
- ▶ O edema geralmente remite com a suspensão da substância. A decisão de manter ou não o medicamento vai depender de cada caso, da gravidade do sintoma e da

viabilidade do uso de outros fármacos em substituição ao que está causando o edema no paciente. Muitas vezes, a redução da dose também já causa a resolução desse efeito adverso.

- ▶ No caso de optar por manter a medicação e tratar o edema, o clínico tem a opção do tratamento conservador (repouso com pernas elevadas; uso de meias de compressão nos membros inferiores) ou do tratamento medicamentoso, em geral com diuréticos, como, por exemplo, com um breve curso de furosemida 10 a 40 mg/dia ou espironolactona 50 a 100 mg/dia.
- ▶ O edema causado por lítio em geral resolve-se espontaneamente com a redução da dose ou com o uso associado ao diurético poupador de potássio amilorida 5 mg 2 vezes ao dia.



## EDEMA DE LARINGE

Ver também *Angioedema*.

Pode ocorrer com o uso de APs. É um evento raro e grave, devido ao risco de obstrução da via aérea e consequente parada respiratória. Devem ser adotadas medidas de urgência nesse caso.



## EJACULAÇÃO RETARDADA

Substâncias bloqueadoras  $\alpha$ -adrenérgicas (tioridazina, clorpromazina, trifluoperazina, ADTs, em especial a clomipramina), os ISRSs e, mais raramente, IMAOs podem provocar dificuldades de ejaculação. Entre os ISRSs, essa reação adversa parece ser maior com a paroxetina e menor com citalopram/escitalopram. Um relato de caso mostra esse efeito com pregabalina.<sup>28</sup> É provável que receptores dopaminérgicos  $D_2$  promovam a ejaculação, enquanto os receptores serotoninérgicos a inibam. Esse efeito pode ser desejável e intencional naqueles pacientes que sofrem de EP. Entretanto, em muitas ocasiões, é tão intenso que chega a impedir a relação sexual, tornando-se muito incômodo.

### ▶ MANEJO

- ▶ Tentar usar doses mais baixas do medicamento que provoca a reação adversa.
- ▶ Caso o sintoma seja muito incômodo e persista mesmo com a redução da dose, trocar por uma substância de perfil farmacológico distinto. A incidência de efeitos colaterais sexuais parece ser menor com o uso de IRSNs (como duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina) do que com o de ISRSs.
- ▶ Estudos sugerem que a associação de bupropiona aos ISRSs seja eficaz para tratamento do retardo ejaculatório provocado por essa classe.<sup>29</sup>
- ▶ Estudos sugerem que sildenafil, nas doses de 50 a 100 mg, ingerida 1 hora antes da relação sexual, possa ser efetiva no tratamento do retardo ejaculatório induzido por ISRSs.<sup>29</sup>



## EJACULAÇÃO RETRÓGRADA

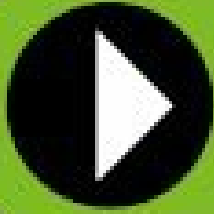
ER é a que ocorre para dentro da bexiga, e não para o exterior, através da uretra, em função da dificuldade de fechamento dos esfíncteres.

As substâncias bloqueadoras  $\alpha 1$ -adrenérgicas podem causar esse efeito: clonidina, haloperidol, trazodona, trifluoperazina, clorpromazina, levomepromazina, risperidona, entre outras. Esse efeito é particularmente marcante com a tioridazina. Um relato de caso mostra esse efeito com oxcarbazepina.

Na avaliação do paciente, é importante excluir outras possíveis causas para o problema, como doenças médicas (p. ex., hiperplasia ou cirurgia de próstata). Quando o efeito é causado por algum medicamento, o sintoma aparece após o início de seu uso.

### ▶ MANEJO

- ▶ Reduzir a dose do medicamento.
- ▶ Caso não diminua com a redução, trocar por outro que não cause o mesmo efeito.
- ▶ Associar simpaticomiméticos (efedrina, fenilpropanolamina) ou anti-histamínicos (bronfeniramina, clorfeniramina, ciproheptadina).



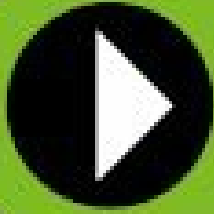
## EOSINOFILIA

A eosinofilia é a elevação dos eosinófilos sanguíneos, sendo comumente encontrada em alergias e na parasitose intestinal. Ocorre de modo raro com o uso dos ADTs, representando um sintoma de hipersensibilidade alérgica à substância. Pode ocorrer com APTs (clorpromazina), BZDs (clonazepam) e carbamazepina, fenitoína e fenobarbital. Ocorre também com o uso de clozapina, principalmente em mulheres, em geral entre 3 e 5 semanas do início do tratamento.

### ▶ MANEJO

Em geral, esse efeito, se isolado, é de pouca relevância clínica, mas, se o fenômeno alérgico for significativo, com comprometimento sistêmico, deve-se fazer a troca por um fármaco de outra classe. A eosinofilia causada por clozapina tende a se resolver de forma espontânea. Considerar reintroduzir a medicação se no episódio de eosinofilia não houver reação inflamatória sistêmica (sobretudo miocardite) e somente quando eosinófilos estiverem acima de  $1.000 \text{ células/mm}^3$ .



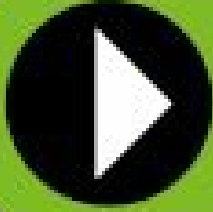


## ERITEMA MULTIFORME

É uma doença cutânea considerada uma reação de hipersensibilidade retardada a infecções ou medicamentos. Clinicamente, manifesta-se por erupções autolimitadas, caracterizadas por pápulas e placas com centro edemaciado, vesicular e purpúrico, uma zona intermediária pálida e edemaciada, além de um halo periférico eritematoso (lesão em alvo). Afeta mais o dorso e a palma das mãos, pés, punhos e mucosas. Pode ocorrer com o uso de ADTs nas 2 primeiras semanas de tratamento, além de com anticonvulsivantes e fenotiazínicos. Foram relatados casos com o uso de sertralina.

### ▶ MANEJO

Em casos graves, nos quais não haja remissão espontânea, optar por um medicamento de outra classe farmacológica e solicitar o auxílio de um dermatologista.



## ESPASMO DE LARINGE

Pode ocorrer com o uso de APs, embora muito raramente. É grave e exige que sejam tomadas medidas de urgência.

### ▶ MANEJO

- ▶ Retirar o medicamento.
- ▶ Usar corticoide.
- ▶ Realizar a intubação/traqueostomia em casos graves.



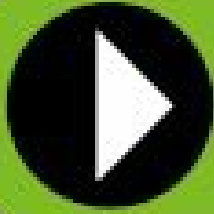
## EXCITAÇÃO

Ver também *Agitação e Desinibição Comportamental*.

Episódios de reação paradoxal de desinibição têm sido relatados com o uso de BZDs. Caracterizam-se por agressividade, aumento da impulsividade e euforia, o que parece estar relacionado com quadros prévios de transtornos da personalidade e história de descontrole de impulsos. Esse quadro é mais comum em crianças e em idosos.

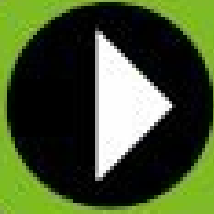
### ▶ MANEJO

Em episódios de descontrole grave, a administração de 5 mg IM de haloperidol costuma ser efetiva para o controle do sintoma. Em crianças, considerar medicação VO e, se necessário, aplicar IM na dose de 1 a 3 mg (máximo de 0,15 mg/kg/dia). Deve-se suspender o BZD em uso. Os APAs são uma alternativa: risperidona, olanzapina ou quetiapina.



## EXTRAPIRAMIDALISMO

*Ver Síndrome Extrapiramidal.*



## EXTRASSÍSTOLES

Ver *Arritmias*.

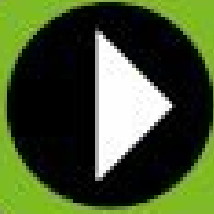


## FADIGA

A sensação de cansaço descrita como fadiga pode ocorrer comumente com o uso de BZDs, lítio, ADTs e, às vezes, ISRSs. Deve-se, contudo, diferenciar esse efeito colateral de um sintoma que faça parte da doença psiquiátrica de base (p. ex., depressão) ou de outros problemas físicos (anemia, viroses, hepatite, hipotireoidismo, câncer).

### ▶ MANEJO

- ▶ Esse efeito depende da dose utilizada, do uso concomitante de outras substâncias (especialmente os depressores do SNC) e da sensibilidade individual.
- ▶ Deve-se levar em consideração que a maioria dos pacientes desenvolve tolerância a essa reação adversa em longo prazo. Se a fadiga for intensa, trocar por fármacos com perfil distinto de efeitos colaterais: bupropiona, amineptina.
- ▶ Procurar utilizar a menor dose eficaz caso o paciente esteja utilizando uma dose elevada do medicamento.
- ▶ Adicionar um estimulante químico, como cafeína, ou  $T_3$ ,  $T_4$ , bupropiona (75-150 mg/dia). Relatos de caso que utilizaram essa última substância referem o desaparecimento da fadiga em 2 semanas.
- ▶ Existem estudos contraditórios sobre o acréscimo do psicoestimulante modafinila, mas esta pode ser uma alternativa na dose de 100 a 300 mg/dia em 2 a 3 vezes ao dia.



## FEBRE

Pode ocorrer febre em pacientes que estejam utilizando APs, em conjunto com outros sintomas, fazendo parte de um quadro grave e raro secundário ao uso desses fármacos: a SNM. Ficar atento para essa possibilidade.

Pode, ainda, haver febre (média de  $39,1^{\circ}\text{C}$ , chegando até  $41^{\circ}\text{C}$ ) no início do uso de clozapina, em geral nos primeiros 10 dias de tratamento. Os pacientes que desenvolvem febre no início do uso desse medicamento não apresentam risco aumentado para reações graves, como agranulocitose, não sendo indicação de descontinuação do uso. Também pode ocorrer, embora muito raramente, com o uso de BZDs.



## FEZES AMOLECIDAS

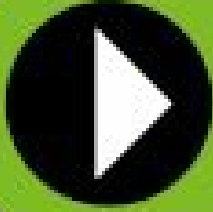
Ver *Diarreia*.





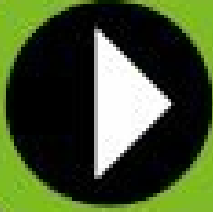
## FIBRILAÇÃO ATRIAL

Ver *Arritmia*.



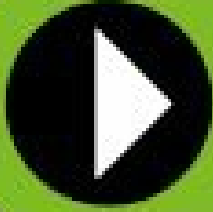
## FIBROSE INTERSTICIAL DIFUSA

Ocorre um depósito anormal de grande quantidade de matriz extracelular em tecidos tubulointersticiais renais. Alterações como fibrose intersticial difusa e glomeruloesclerose foram descritas com o uso prolongado de lítio. Em geral, são alterações leves e sem um significado clínico maior. Em raros casos, a fibrose tubulointersticial causada pela medicação pode levar a IR. O controle periódico da função renal durante uso de lítio pode indicar se há progressão do quadro.



## FIBROSE PULMONAR

Em geral ocorre infiltrado fibrótico pulmonar de forma insidiosa. No momento do diagnóstico, a doença com frequência já está acentuada, com insuficiência respiratória. A evolução desse efeito pode ser interrompida com o reconhecimento e a pronta retirada do agente causador. Os ADTs parecem causar fibrose pulmonar muito raramente. Dessa forma, podem causar hipertensão pulmonar. Moderadores de apetite com ação serotoninérgica central causaram hipertensão pulmonar. Ainda não está claro se esse efeito ocorre com sibutramina, mas deve-se estar atento em tratamentos prolongados.



## FOTOSENSIBILIDADE

Ver também *Retinopatia Pigmentar* e *Alterações Oculares*.

Reações alérgicas cutâneas, como exantemas, eritemas e queimaduras solares, podem ocorrer em pacientes que estejam utilizando APTs, sobretudo os de baixa potência (como clorpromazina e tioridazina), ou ADTs, em decorrência da exposição aos raios solares. Pode ser grave particularmente com as fenotiazinas alifáticas, embora possa ocorrer com quase todos os APTs.

Foram descritos casos de pacientes que, durante o uso de imipramina e desipramina, quando expostos ao sol, sofreram mudanças na cor da íris e escurecimento da pele nas regiões com maior incidência de luz solar, como o rosto e o pescoço. Recentemente, foram descritos casos de fotossensibilidade com o uso de ISRSs (paroxetina e fluvoxamina).

### ▶ MANEJO

- ▶ Apesar de esse efeito ser esteticamente indesejável, não parece predispor os pacientes a futuras doenças dermatológicas. Entretanto, em casos mais graves, pode-se optar pela substituição por um AP de alta potência, como o haloperidol, ou algum outro da classe dos atípicos, ou, ainda, por um fármaco de outra classe de antidepressivos, caso sejam estes os causadores do problema.
- ▶ Evitar a exposição ao sol e usar protetor solar nas áreas expostas como forma de evitar queimaduras, particularmente no verão.
- ▶ A descontinuação dos ISRSs tem sido sugerida por alguns autores no caso da necessidade de fototerapia ou de exposição prolongada ao sol.

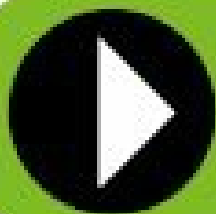


## GAGUEIRA

Embora de forma rara, diversos psicofármacos podem causar esse sintoma. Existem relatos com ADTs, ISRSs, bupropiona, AVP, lítio, metilfenidato e APs (levomepromazina, clorpromazina, clozapina, olanzapina, aripiprazol e risperidona). Quando secundária ao uso de APs, a gagueira não deve ser considerada um ECE, pois tal hipótese já foi descartada. É um efeito adverso possivelmente dose-dependente.

### ▶ MANEJO

- ▶ Como primeira medida, deve-se reduzir a dose do medicamento causador do problema.
- ▶ Caso a gagueira persista, suspender o medicamento. A retirada do agente causador geralmente provoca rápida melhora da gagueira.

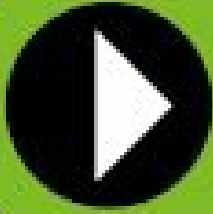


## GALACTORREIA

A galactorreia é consequência do aumento da prolactina por bloqueio dos receptores  $D_2$  (que inibem a produção da prolactina) na via tuberoinfundibular, decorrente sobretudo do uso de APs e, mais raramente, antidepressivos como venlafaxina, duloxetina, sertralina, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, imipramina e diazepam (no caso deste, o efeito tem relação com suas propriedades estrogênicas).

### ▶ MANEJO

Ver *Hiperprolactinemia*.



## GANHO DE PESO

É um efeito adverso muito comum com o uso de psicofármacos. O ganho de peso é, em geral, moderado com o uso de amisulprida, APTs (tanto de uso oral quanto de depósito) ADTs (em especial a amitriptilina, a imipramina e a clomipramina), aripiprazol, AVP, duloxetina, gabapentina, lítio, IMAOs, paroxetina, pregabalina, sertralina, trazodona, venlafaxina. Já clozapina, mirtazapina, olanzapina, quetiapina e risperidona causam frequentemente aumento de peso igual ou superior a 7% do peso anterior ao tratamento. Os APAs levam a ganho de peso sobretudo devido ao aumento de apetite em virtude do bloqueio de receptores histamínicos e do antagonismo de receptores serotoninérgicos, os quais alteram o controle hipotalâmico de saciedade. Já para anticonvulsivantes, antidepressivos e lítio, os mecanismos hipotetizados são outros.

Entre as medicações que não costumam causar aumento de peso significativo, vale destacar bupropiona, carbamazepina, citalopram, desvenlafaxina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, lamotrigina, nortriptilina, oxcarbazepina, psicoestimulantes, naltrexona, topiramato e ziprasidona.<sup>30</sup>

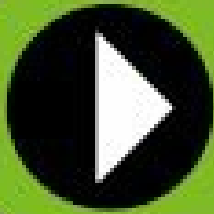
### ▶ MANEJO

- ▶ Prescrever dieta hipocalórica, pobre em carboidratos e gorduras. Alimentos com alto teor de proteínas, fibras e água se associam a maior sensação de saciedade, o que ajuda a reduzir a ingesta calórica.
- ▶ Estimular a realização de atividades físicas, de acordo com a idade e o estado de saúde do paciente. Para a perda de peso, pelo menos 60 minutos por dia de atividade física são recomendados. Para a manutenção do peso, entre 45 e 60 minutos de atividade na maioria dos dias da semana podem ser suficientes.
- ▶ No caso dos antidepressivos, pode-se, ainda, optar pelo grupo dos ISRSs – a fluoxetina, a sertralina, o citalopram e o escitalopram têm menor probabilidade de causar ganho de peso. A paroxetina, devido a sua atividade anti-histamínica, é mais comumente associada ao ganho de peso. A nefazodona, a amineptina e a bupropiona parecem não produzir tal efeito. Evitar particularmente os ADTs e a mirtazapina.
- ▶ O topiramato pode reduzir de modo significativo o apetite, com consequente redução

de peso. Tem sido usado no tratamento da obesidade e do comer compulsivo e pode ser uma estratégia para controlar o ganho de peso associado a psicofármacos. Nos ensaios clínicos nos quais foi estudado com esse objetivo, o topiramato, usado em doses médias entre 100 e 300 mg, levou a perda de peso na maioria dos indivíduos.

- Outras alternativas farmacológicas já foram pesquisadas para combater o ganho de peso, mas os resultados foram modestos. A sibutramina pode ser eficaz, mas pode também levar a flutuações do humor e a sintomas psicóticos, devendo ser usada de forma bastante cautelosa na população psiquiátrica. A metformina tem sido estudada recentemente, com resultados promissores. Em pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, doses entre 1.000 e 2.000 mg de metformina levaram a redução de, em média, 3 kg de peso corporal após 16 semanas de tratamento, obtendo resultado superior ao placebo.<sup>31</sup>





## GASTRITE

Irritação gástrica que se manifesta por epigastralgia, náuseas e vômitos.

Para mais informações, ver *Dor Epigástrica*.



## GINECOMASTIA

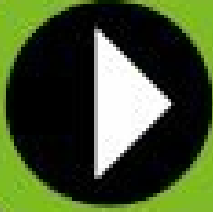
O uso de alguns psicofármacos está associado ao surgimento de ginecomastia: APTs e atípicos (especialmente a risperidona), diazepam, fluoxetina, mirtazapina, paroxetina, sertralina, venlafaxina e ADTs.<sup>32</sup> O uso de álcool e de maconha, frequente entre os pacientes psiquiátricos, também pode causar ginecomastia, devendo, então, ser levado em consideração dentro do raciocínio diagnóstico.

Os mecanismos de ação que originam a ginecomastia são diversos. Os APs causam hiperprolactinemia em virtude do bloqueio dos receptores  $D_2$  na via tuberoinfundibular; o diazepam apresenta propriedades estrogênicas; os antidepressivos não têm esse mecanismo plenamente conhecido – embora hipotetize-se que haja relação com os efeitos sobre a neurotransmissão dopaminérgica ou sobre os hormônios sexuais.

### ▶ MANEJO

Ver *Hiperprolactinemia* para os casos que são secundários ao aumento da prolactina.

Para os demais casos, a suspensão da medicação deve levar à resolução do quadro.



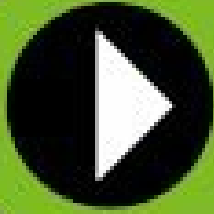
## GLAUCOMA

Ver também *Alterações Oculares*. Ver, ainda, *Glaucoma*, na seção “Psicofármacos em doenças e problemas físicos”.

O uso de diversos psicofármacos pode causar GAF agudo ou agravar glaucoma preexistente, que se manifesta por alterações visuais (piora da acuidade e visão borrada). Entre os antidepressivos, já foram associados a episódios de glaucoma agudo amitriptilina, imipramina, mianserina, paroxetina, fluoxetina, maprotilina, fluvoxamina, venlafaxina, fenelzina, tranilcipromina, citalopram e escitalopram. Para os ISRSs, o mecanismo fisiopatológico permanece desconhecido, enquanto, para os demais antidepressivos, o efeito adverso se deve às suas propriedades anticolinérgicas. Os ADTs, em virtude da intensidade dessas propriedades, são os antidepressivos que apresentam maior risco. Entre os APs, os agentes típicos de baixa potência, também em razão dos efeitos anticolinérgicos, estão associados a glaucoma. Mais recentemente, houve diversos relatos de caso de GAF com o uso de topiramato. Em geral, o efeito adverso se manifesta dentro das primeiras 2 semanas de uso desse medicamento, podendo aparecer algumas horas após um aumento de dose.

### ▶ MANEJO

- ▶ Na vigência de uma crise aguda, buscar um serviço de emergência, pois a perda de visão pode ser definitiva.
- ▶ Evitar o uso dos medicamentos que apresentem risco (com ação anticolinérgica), dando preferência àqueles que não tenham tais efeitos: entre os antidepressivos, amineptina, tianeptina, reboxetina, bupropiona, mirtazapina e moclobemida e, entre os APs, os potentes ou os atípicos.
- ▶ Solicitar a avaliação de um oftalmologista em pacientes de alto risco (particularmente aqueles com hipermetropia e/ou história familiar de glaucoma) quando for necessário o uso de um medicamento com ação anticolinérgica.

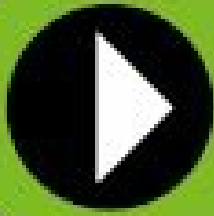


## GLOSSITE

É a inflamação da língua e pode ser um efeito colateral da clozapina. Também foram descritos aumento de volume e ulcerações da língua com o uso de fluoxetina, paroxetina e sertralina.

### ▶ MANEJO

- ▶ Esses sintomas retrocedem com a interrupção do uso do medicamento.
- ▶ É importante realizar diagnóstico diferencial com angioedema. (Ver *Angioedema*.)



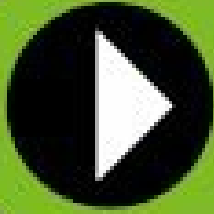
## GOSTO AMARGO

Ver também *Gosto Metálico*.

Gosto amargo é um efeito colateral bastante comum ao uso de BZDs.

### ▶ MANEJO

- ▶ Esse sintoma geralmente é de fraca intensidade e não exige a interrupção do uso do medicamento. De qualquer forma, retrocede com a interrupção.



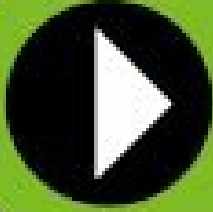
## GOSTO METÁLICO

Ver também *Paladar (Alteração do)*.

O uso do lítio pode provocar alteração do paladar, caracterizada pela sensação de “gosto metálico”, em geral tolerada pelo paciente. Esse efeito colateral também foi relatado com o uso de carbamazepina, topiramato e alguns ADTs (p. ex., nortriptilina).

### ▶ MANEJO

- ▶ A sensação de gosto metálico pode ser manejada com a redução da dose do medicamento em uso e alteração no horário da ingestão.
- ▶ Caso seja impossível e intolerável a redução da dose, deve-se fazer a troca da medicação.



## GRANULOCITOSE

Ver *Leucocitose*.

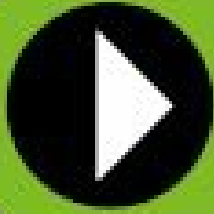


## HEMATOLÓGICAS (ALTERAÇÕES)

Ver também os itens das alterações hematológicas específicas.

A maioria das classes de psicofármacos pode causar discrasias sanguíneas. Os mecanismos incluem destruição de células periféricas, formação de anticorpos contra precursores hematopoiéticos ou efeito tóxico direto na medula óssea. Entre as principais alterações incluem-se agranulocitose, alteração do tempo de coagulação, anemias, eosinofilia, leucocitose, leucopenia e plaquetopenia.





## HEPÁTICAS (ALTERAÇÕES)

*Ver Hepatotoxicidade.*



## HEPATOTOXICIDADE

Hepatotoxicidade engloba um grande espectro de manifestações clínicas, que variam de leves alterações até insuficiência hepática aguda e cirrose. A maioria das reações adversas hepáticas é idiossincrática, ocorrendo entre 5 e 90 dias após exposição à substância.

AVP, carbamazepina, ADTs e APAs podem causar aumento das transaminases séricas (TGO/AST e TGP/ALT), o qual, em geral, é transitório e relacionado com a dose, ou seja, normaliza-se com a simples diminuição da dose diária, sem ser necessário interrompê-la.

O AVP está associado a dois tipos de hepatotoxicidade. O mais comum é o aumento dose-dependente das transaminases séricas. Esses aumentos com frequência normalizam-se com o tempo ou a diminuição da dose. Entretanto, pode ocorrer hepatotoxicidade idiossincrática rara e potencialmente fatal, em geral nos primeiros 6 meses de tratamento, sendo precedida por fraqueza, letargia, edema facial, anorexia e vômitos. Os fatores de risco para essa hepatotoxicidade são: idade inferior a 2 anos, uso de vários anticonvulsivantes, altos níveis de AVP sérico e presença de alguma doença neurológica associada a convulsões. Além disso, o AVP pode causar síndrome de Reye e esteatose microvesicular. A carbamazepina apresenta toxicidade hepática (aumento de transaminases) e deve ser evitada em pacientes com cirrose, pois pode agravar os problemas hematológicos já existentes nessa condição. Entretanto, se houver alterações importantes e sintomas de hepatite, o fármaco deve ser imediatamente descontinuado, e o indivíduo, monitorado de modo cuidadoso. O AVP deve ser evitado, quando possível, em pacientes com história prévia de hepatite.

Os ADTs têm sido associados a prejuízos tanto colestatícos quanto hepatocelulares. A hepatotoxicidade não é dose-dependente, visto que não é apenas metabólica, mas também imunológica. Na cirrose hepática, os ADTs são menos convertidos prontamente em seus metabólitos desmetilados, causando mais sedação, confusão e efeitos anticolinérgicos. Desse modo, é necessário ter cautela em relação à prescrição, bem como é indispensável a realização de dosagens plasmáticas frequentes, considerando que o prejuízo hepático aumenta a meia-vida do medicamento e o nível plasmático a

longo prazo. Os IMAOs têm potencial hepatotóxico. Além disso, pacientes com cirrose parecem ter aumento da sensibilidade à tranilcipromina e a outros IMAOs, apresentando aumento das ondas lentas no EEG.

Ainda que pouco comum, há relatos de caso de hepatotoxicidade e/ou hepatite associada ao uso de IRSNs, como a venlafaxina e a duloxetina. A nefazodona, antidepressivo de ação dupla, tem sido associada a hepatotoxicidade, como insuficiência hepática, degeneração hepatocelular, necrose hepática e, mais raramente, hepatite fulminante, além de a pancreatite, razão de sua descontinuação no mercado.

Os APs, em especial aqueles da classe dos fenotiazínicos, como a clorpromazina, têm sido associados a icterícia colestática e hepatotoxicidade, provavelmente secundária a uma reação de hipersensibilidade em certos indivíduos predispostos. Costuma ocorrer dentro dos 2 primeiros meses de tratamento e é acompanhada de náuseas, febre, prurido e dor abdominal. Pode ocorrer elevação da fosfatase alcalina, da bilirrubina e das transaminases.

A clozapina pode produzir efeitos leves e transitórios sobre a função hepática, tendo sido relatado pelo menos 1 caso de icterícia colestática. Também foram observadas alterações leves a moderadas nas transaminases, que não tornam obrigatória a interrupção do fármaco. Cerca de 30 a 50% dos usuários dessa substância apresentam elevação assintomática das enzimas hepáticas, apesar de existirem alguns relatos de hepatite fulminante com clozapina.

Amisulprida, risperidona e olanzapina podem causar dano hepático, que ocorre nos primeiros meses de tratamento. Deve-se realizar dosagens periódicas de transaminases. São fatores de risco para alterações hepáticas: dose única diária de medicamento, idade avançada, uso de drogas e álcool, obesidade e antecedentes de hepatopatia (como a síndrome de Gilbert). A quetiapina fica com *clearance* reduzido e deve ter doses iniciais e aumentos ajustados. A ziprasidona fica com meia-vida mais longa, mas não há recomendação de ajuste de dose.

O dissulfiram, medicamento utilizado no tratamento do alcoolismo, é hepatotóxico, devendo, portanto, ser usado com cuidado em alcoolista com hepatopatia, comorbidade muito comum nesses casos.

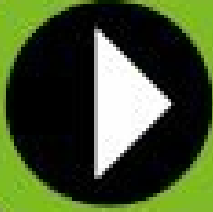
O metilfenidato tem uma associação não muito clara com hepatotoxicidade.

## ▶ MANEJO

▶ Algumas dessas alterações são transitórias e não tornam obrigatória a interrupção do

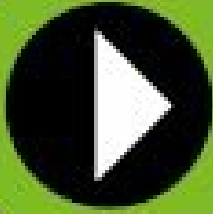
medicamento. Deve-se, como primeira medida, monitorar a evolução a partir dos níveis basais de enzimas hepáticas. Em geral, o fármaco pode ser continuado, a não ser que as enzimas estejam em valor de 2 a 3 vezes acima de seu normal.

- ▶ Caso as alterações persistam e sejam graves, o medicamento deve ser suspenso. É esperada remissão do quadro em cerca de 2 a 4 semanas.
- ▶ Usar uma classe de APs com menor risco de hepatotoxicidade se ainda for necessário seu uso.
- ▶ Durante o uso de fármacos potencialmente hepatotóxicos (em especial AVP, carbamazepina), ficar atento a sinais de comprometimento hepático, sobretudo em alcoolistas e pacientes com doença hepática prévia. Nesses pacientes, em especial, fazer o controle da função hepática no início do uso e, depois, periodicamente.



## HIPERCALCEMIA

O lítio diminui a excreção renal de cálcio, provocando, em geral, discreta elevação dos níveis séricos desse eletrólito. Com o uso crônico desse fármaco, pode ocorrer, ainda que raramente, uma hiperplasia de paratireoide, causando elevação de seus hormônios e consequente hipercalcemia. Alguns autores recomendam que pacientes em uso prolongado de lítio façam avaliações periódicas para detectar a presença de hipercalcemia.



## HIPERCINESIA

Consiste em aumento anormal dos movimentos, que pode ocorrer em quadros de intoxicação com psicofármacos que tenham efeitos anticolinérgicos, como os ADTs, ou com a associação de substâncias com esses efeitos, como, por exemplo, APs de baixa potência e anticolinérgicos (biperideno, triexifenidil).

Durante o uso de ISRSs, e em especial no início do tratamento, e também com metilfenidato, pode ocorrer um quadro de inquietude, que não chega a constituir hipercinesia. Para mais informações, ver *Agitação e Irritabilidade*.

### ▶ MANEJO

- ▶ Reduzir a dose do medicamento que está produzindo esse efeito ou interromper seu uso.
- ▶ Evitar a associação de substâncias com efeitos anticolinérgicos em indivíduos predispostos, especialmente idosos e crianças.



## HIPERGLICEMIA

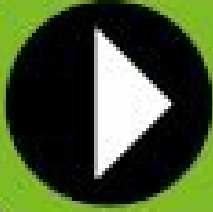
Ver também *Diabetes Melito*, na seção “Psicofármacos em doenças e problemas físicos”.

A perturbação no metabolismo da glicose é um risco associado ao uso de APAs e de diversos outros psicofármacos, como ISRSs, ADTs e IRSN (venlafaxina e duloxetina). O principal mecanismo responsável pelas alterações da homeostase glicêmica é o desenvolvimento de resistência à insulina, o que torna mais difícil o transporte da glicose do compartimento vascular para o compartimento intracelular. A resistência à insulina desenvolve-se especialmente a partir do uso de APAs. A olanzapina e a clozapina são os medicamentos que mais causam hiperglicemia, mas os demais APs não são isentos desse efeito. Entre os atípicos, aqueles que são menos nocivos do ponto de vista glicêmico são o aripiprazol, a asenapina, a paliperidona e a ziprasidona.

Estudos têm demonstrado associação, em virtude de vários mecanismos, entre o uso de antidepressivos e o aumento do risco de desenvolvimento de DM.<sup>33</sup> Esse risco poderia ser reduzido mediante o uso dos fármacos por um período menor e em doses mais baixas. Entretanto, cabe lembrar que um dos mecanismos que pode ajudar a explicar essa associação é o próprio transtorno depressivo, que aumenta independentemente o risco de diabetes. Assim, é possível que seja mais importante tratar de modo adequado a depressão e prevenir as consequências danosas da doença do que tratá-la de forma incompleta.

### ▶ MANEJO

- ▶ Em pacientes diabéticos que utilizam esses psicofármacos, deve-se estar atento para tal efeito, por meio do controle periódico da glicemia, para reajuste da dose de hipoglicemiantes orais e mesmo da insulina.
- ▶ Buscar sempre o equilíbrio entre o benefício do fármaco e seus potenciais efeitos adversos, individualizando a escolha do tratamento de acordo com o paciente e suas características.
- ▶ Nos casos de controle mais difícil, deve-se solicitar consultoria de um especialista.



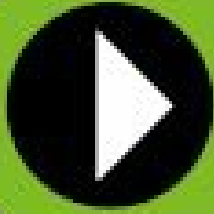
## HIPERLIPIDEMIA

Por meio de mecanismos diversos, os APAs podem causar aumento do colesterol total e dos triglicerídios, geralmente associado a aumento da ingesta calórica, ganho de peso e até obesidade. Clozapina, quetiapina e olanzapina são os APs que mais causam tais aumentos. Os ISRSs, particularmente sertralina, fluoxetina e fluvoxamina, também já foram associados a obesidade abdominal e hipercolesterolemia.

### ▶ MANEJO

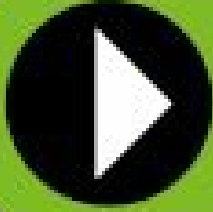
- ▶ Pacientes que venham a apresentar dislipidemia podem requerer o uso de hipolipemiantes, como as estatinas. Tais casos devem ser encaminhados para avaliação de especialista.
- ▶ Deve-se considerar a troca por medicamento que cause menos esse efeito.





## HIPERPARATIREOIDISMO

*Ver Hipercalcemia.*

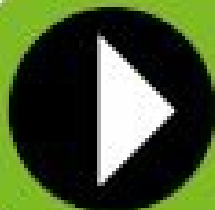


## HIPERPLASIA DE GENGIVA

A fenitoína, em especial, e os demais anticonvulsivantes podem provocar esse efeito colateral.

### ▶ MANEJO

- ▶ Suspensão do medicamento e troca por outro anticonvulsivante.



## HIPERPROLACTINEMIA

Os APTs e muitos dos atípicos (especialmente a risperidona e a paliperidona), quando administrados por tempo prolongado e em doses elevadas, causam hiperprolactinemia por bloqueio dos receptores  $D_2$  (que inibem a produção da prolactina) na via tuberoinfundibular. Dessa forma, podem provocar dor e aumento no volume dos seios, amenorreia, galactorreia, mastodinia, anorgasmia e diminuição da libido. Cronicamente, a hiperprolactinemia pode levar a osteoporose, infertilidade e hipogonadismo em homens. O aumento da prolactina é um efeito adverso dose-dependente, podendo permanecer assintomático em doses menores e se manifestar de forma mais contundente quando o medicamento é usado em doses maiores.

Alguns APs, entretanto, em particular o aripiprazol e a asenapina, têm justamente a propriedade oposta, ou seja, reduzem os níveis de prolactina. A clozapina e a quetiapina têm efeito em geral neutro sobre os níveis de prolactina, enquanto a olanzapina apresenta dados contraditórios (aumento em alguns estudos de fase aguda e redução em um estudo de acompanhamento de longo prazo). Outros psicofármacos também podem causar hiperprolactinemia, ainda que menos frequentemente: ADTs, ISRSs, carbamazepina e AVP.

### ▶ MANEJO

- ▶ Como esse efeito é dose-dependente, deve-se tentar reduzir os níveis de prolactina diminuindo-se a dose do neuroléptico ou do antidepressivo, o que, na maioria das vezes, é suficiente para suprimir os sintomas.
- ▶ Nos casos de suspeita de níveis extremamente elevados de prolactina, solicitar avaliação com especialista e/ou exame de imagem para diagnóstico diferencial.
- ▶ No caso da necessidade de manter o uso do AP, pode-se tentar trocar para um neuroléptico com menor efeito sobre os níveis de prolactina, como quetiapina, asenapina, aripiprazol ou clozapina.
- ▶ O uso concomitante de aripiprazol pode reduzir os níveis de prolactina.
- ▶ Caso os demais passos não resolvam a situação, pode-se tentar o uso cauteloso de agonistas dopaminérgicos, como bromocriptina, amantadina, pramipexol ou

pergolida. Nesse caso, deve-se manter atenção ao possível agravamento de sintomas maníacos ou psicóticos.

- Se o responsável for um ADT ou um ISRS, substituir por antidepressivo de outra classe.



# HIPERTENSÃO ARTERIAL

Fármacos noradrenérgicos (ADTs, venlafaxina, desvenlafaxina, bupropiona e atomoxetina) e psicoestimulantes podem causar aumento da PA e da frequência cardíaca por seus efeitos simpaticomiméticos. Entre esses fármacos, o risco é mais elevado com o uso da venlafaxina (em doses elevadas), mas as formulações de liberação prolongada existentes no mercado hoje apresentam menor risco do que aquelas de liberação imediata, que tornaram esse efeito adverso notório.

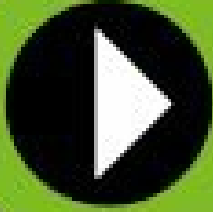
Crises hipertensivas podem ocorrer durante o uso de IMAOs. Os pacientes podem ter elevação da PA minutos ou horas após a ingestão de alimentos com tiramina (queijos, embutidos, vagens, entre outros) ou após a utilização de fármacos simpaticomiméticos (como vasoconstritores nasais associados a anestésicos). A crise se manifesta por cefaleia occipital, palpitação, dor retro-orbitária e náuseas.

Diferentemente dos demais APs, a clozapina pode causar elevação da PA. Os ADTs tendem a causar hipertensão em baixas doses e hipotensão em doses elevadas. Em crianças e adolescentes, podem produzir elevações persistentes da PA. Quando utilizados em pacientes hipertensos, podem interagir com os anti-hipertensivos, alterando o controle pressórico.

## ▶ MANEJO

- ▶ No caso de outras substâncias que não os IMAOs, deve ser tentada a redução da dose ou a retirada do medicamento.
- ▶ Pacientes em uso de psicofármacos que podem alterar a PA devem ter seus níveis pressóricos medidos de forma periódica.
- ▶ Psicofármacos que sabidamente podem elevar a PA não devem ser usados por pacientes com hipertensão instável e/ou resistente.
- ▶ Quando a crise hipertensiva é decorrente do uso de IMAOs, deve-se considerar essa situação uma emergência médica e encaminhar o paciente para um centro de tratamento adequado. Adotam-se as seguintes medidas:
  - acidificar a urina;

- controlar os sinais vitais;
- administrar nifedipina por VO. Solicitar que o paciente em uso de IMAO carregue nifedipina consigo para esse tipo de eventualidade.
- ▶ Se ocorrer cefaleia occipital mais intensa, e a PA estiver muito elevada, adotar uma das seguintes medidas:
  - administrar fentolamina ( $\beta$ -bloqueador), 5 mg, IV, a cada 4 a 6 horas, ou clorpromazina, 100 mg, IM, repetindo 25 mg, IM, a cada 1 a 2 horas; devem ser feitos acompanhamento e monitoramento em serviço médico adequado.
  - alertar os pacientes a não se deitar caso sintam sintomas de crise hipertensiva, pois isso pode aumentar o risco de AVC.

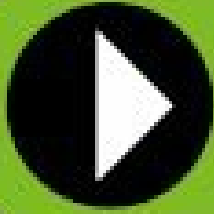


## HIPERTIREOIDISMO

O uso de lítio pode causar hipertireoidismo, embora esse fato seja bem mais raro que o hipotireoidismo.

### ▶ MANEJO

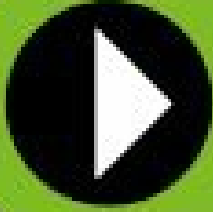
- ▶ Fazer o controle periódico da função tireoidiana (dosagens séricas de  $T_4$  livre, TSH) e a avaliação clínica, buscando sinais e sintomas de hipertireoidismo.
- ▶ Se for o caso, solicitar auxílio de endocrinologista.



## HIPERTONIA

É o aumento generalizado do tônus muscular e pode ocorrer com todos os psicofármacos que produzem parkinsonismo, especialmente os APs potentes. Para mais informações, ver *Parkinsonismo*.





## HIPOCALCEMIA

A diminuição do nível sérico de cálcio pode ocorrer com o uso de carbamazepina e BZDs, mas não tem significado clínico relevante. O uso do lítio pode também, ainda que raramente, provocar alteração dos níveis séricos de cálcio sem significado clínico.

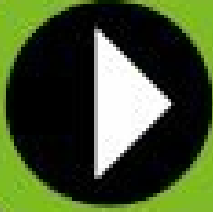


## HIPOGLICEMIA

Pode ocorrer em pacientes diabéticos que estejam utilizando insulina ou hipoglicemiantes orais. Pode ser provocada por ADTs e ISRSs. A fenitoína pode provocar hipoglicemia e alterar o metabolismo da glicose. Os ISRSs são as substâncias de escolha em diabéticos com depressão – podem diminuir os níveis séricos de glicose em até 30% e diminuem a fissura por doces, permitindo melhor controle dietético. Os IMAOs podem diminuir a glicemia em até 35%, por atuarem diretamente na gliconeogênese. O propranolol intensifica a resposta a hipoglicemiantes orais.

### ▶ MANEJO

- ▶ Em pacientes diabéticos que utilizam esses psicofármacos, deve-se estar atento para esse efeito por meio do controle periódico da glicemia, para reajuste da dose de hipoglicemiantes orais e mesmo da insulina.
- ▶ Deve-se evitar, quando possível, a prescrição de substâncias que aumentem o apetite a pacientes diabéticos, como os ADTs, e daquelas que mascarem sintomas de hipoglicemia, o que pode ser fatal, como, por exemplo, sedativos potentes.
- ▶ Nos casos de controle mais difícil, deve-se solicitar consultoria de um especialista.



## HIPONATREMIA

Pode ocorrer uma diminuição do nível sérico do sódio durante o uso de APs, bupropiona, carbamazepina, oxcarbazepina, AVP, lítio, lamotrigina, ADTs, ISRSs, IMAOs, mirtazapina, reboxetina, duloxetina e venlafaxina. Esse risco existe particularmente em pacientes que estejam tomando diuréticos, que se encontrem sob restrição de líquidos ou que sejam fumantes. Nessas condições, pode ocorrer SIADH, com diminuição da capacidade de excretar urina diluída, retenção dos fluidos ingeridos e aumento do compartimento extracelular, que se torna hiperosmolar. A hiponatremia pode ocorrer nos primeiros dias de tratamento ou, mais comumente, nas primeiras semanas.

A hiponatremia, em geral acompanhada de polidipsia e poliúria, é também muito comum em pacientes com esquizofrenia (6-17%), devido ao uso crônico de neurolépticos (5 a 15 anos de evolução). Estima-se que entre 25 e 50% dos pacientes possam, em algum momento, desenvolver sinais de intoxicação hídrica, que eventualmente pode ser grave. O fumo, assim como a idade avançada, parece ser um agravante, em virtude de sua potente ação de liberar o ADH.

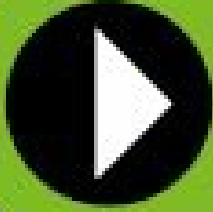
A hiponatremia pode ser assintomática ou então aparecer por meio de tonturas, fadiga, letargia, fraqueza, cefaleia, náuseas e ganho de peso, que podem ser seguidos de confusão, convulsões e até morte. Nos exames laboratoriais, verifica-se diminuição do sódio sérico ( $< 130$  mmol/L para o diagnóstico e em geral  $< 120$  mmol/L para o aparecimento de sinais e sintomas neuropsiquátricos).

A avaliação laboratorial deve incluir, ainda, eletrólitos urinários e osmolaridade da urina. O diagnóstico de SIADH é reforçado por urina concentrada (elevação do sódio urinário e da osmolaridade da urina), enquanto urina diluída (sódio e osmolaridade baixos) sugere polidipsia psicogênica, que pode ocorrer em pacientes psicóticos.

## ▶ MANEJO

- ▶ Na ausência de uma causa identificável para a hiponatremia, é sugerida a suspensão do psicofármaco até a determinação da etiologia do quadro.

- ▶ A restrição hídrica está em geral indicada para os casos de hiponatremia leve induzida por psicofármacos.
- ▶ Em casos mais graves, pode-se fazer infusão IV de solução salina, restrição da ingestão de líquidos e uso de furosemida até a correção da hiponatremia.

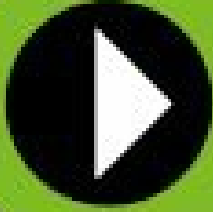


## HIPOREFLEXIA

É a diminuição geral dos reflexos. Pode ocorrer especialmente com o uso de substâncias que causem depressão do SNC, de forma mais específica com BZDs e barbitúricos e, em menor grau, com APs mais sedativos e ADTs.

### ▶ MANEJO

O paciente deve ser informado quanto a esse efeito quando utilizar substâncias psicotrópicas, sobretudo quanto aos cuidados que deve ter ao conduzir veículos ou operar máquinas perigosas. Em alguns casos, essas atividades ou outras que exijam reflexos rápidos devem ser contraindicadas temporariamente.



## HIPOTENSÃO POSTURAL

É a queda da PA por mudança de decúbito, devido a bloqueio  $\alpha 1$ -adrenérgico. Tende a ser mais grave quando já existe alguma doença cardíaca prévia: insuficiência cardíaca, bloqueio de ramo ou arritmias.

Todos os APs podem causar hipotensão postural, mas esse efeito é mais acentuado com clorpromazina (especialmente quando utilizada associada a lítio), tioridazina, APAs (como clozapina e quetiapina) e quando é feito aumento rápido da dose de risperidona e olanzapina. Em alguns pacientes, pode ocorrer hipotensão com o uso prolongado de risperidona, olanzapina e ziprasidona.

Também ocorre com o uso de ADTs. É muito comum entre aqueles que têm insuficiência do ventrículo esquerdo, ocorrendo quedas em aproximadamente 50% desses pacientes, ou em decorrência de interação de substâncias. Entre os ADTs, a nortriptilina e a desipramina provocam menos hipotensão que a imipramina, a clomipramina ou a amitriptilina. A hipotensão é muito comum durante o uso de IMAOs, porém rara com os ISRSs. Parece não ocorrer com a bupropiona.

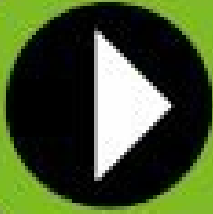
Esse efeito colateral costuma ser mais acentuado em pacientes idosos, podendo levar a quedas e, eventualmente, fraturas graves (como do colo do fêmur). É comum também em pacientes debilitados ou em dieta hipossódica, restrição líquida, utilizando anti-hipertensivos, diuréticos ou com hipotireoidismo, hipofunção suprarrenal e desidratação.

### ▶ MANEJO

Medidas gerais:

- ▶ Evitar levantar-se de cama ou cadeira ou abaixar-se de forma brusca.
- ▶ Evitar banhos muito quentes e prolongados.
- ▶ Aumentar consumo de sal e água e evitar desidratação.
- ▶ Usar meias elásticas, se necessário.
- ▶ Se foi a clozapina que induziu hipotensão, reduzir a dose ou suspender e reiniciar com dose menor.

- ▶ Caso as medidas anteriores não tenham sido suficientes, encaminhar para especialista para avaliar possibilidade de tratamento medicamentoso.



## HIPOTIREOIDISMO

Ver *Hipotireoidismo*, na seção “Psicofármacos em doenças e problemas físicos”.

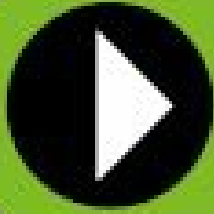
O lítio interfere na produção dos hormônios da tireoide em múltiplos passos, entre eles na captação de iodo, na iodinização da tirosina e na transformação de  $T_3$  em  $T_4$ , geralmente alterando os níveis circulatórios de seus hormônios (diminuição), sendo esse um efeito benigno e transitório. Em 30% dos pacientes, ocorre elevação do TSH, podendo também surgir bócio (3%). A elevação do TSH pode ser temporária, sem haver necessidade de intervenção.

Pode, entretanto, ocorrer hipotireoidismo (em 5 a 35% dos pacientes), em geral subclínico. É mais comum em mulheres e em pacientes que, antes do tratamento com lítio, apresentavam anticorpos antitireoidianos. A carbamazepina e a quetiapina também podem alterar os níveis dos hormônios da tireoide.

### ▶ MANEJO

- ▶ Durante o uso de lítio, a função tireoidiana deve ser monitorada a cada 6 a 12 meses com dosagens de TSH; pode-se, ainda, realizar previamente dosagem de anticorpos antitireoidianos.
- ▶ Pequenos aumentos de TSH em geral não necessitam de tratamento.
- ▶ Quando há aumento importante do TSH ( $> 10 \mu\text{UI/mL}$ ) e/ou sinais e sintomas de hipotireoidismo, como ganho de peso, queda de cabelo, depressão e déficits cognitivos, há indicação de reposição hormonal com  $T_4$ .
- ▶ Mesmo com a suspensão do uso do lítio, a função da tireoide pode não voltar ao normal.





## ICTERÍCIA

Ver mais em *Hepatotoxicidade*.

Aumento nos níveis de bilirrubinas acima de 2 vezes o valor normal em pacientes com lesão hepática do tipo hepatocelular (não colestática, ou seja, com predomínio de alteração de transaminases, e não fosfatase alcalina) pode significar grave lesão medicamentosa, com mortalidade de aproximadamente 10%.<sup>34</sup>

### ▶ MANEJO

Suspender de imediato o medicamento suspeito e solicitar ajuda de especialista.



## ÍLEO PARALÍTICO

É a parada ou a diminuição acentuada do peristaltismo intestinal. Pode ocorrer em superdosagem de ADTs, com o uso de APs (em especial os de baixa potência) ou anticolinérgicos (biperideno), sobretudo em pacientes idosos ou debilitados fisicamente que utilizam uma combinação de fármacos com ação anticolinérgica (p. ex., APs potentes e anticolinérgicos), por serem mais suscetíveis a esses efeitos.

### ▶ MANEJO

A situação pode representar uma emergência, devendo o paciente ser encaminhado para um serviço médico adequado.

Medidas recomendadas:

- ▶ Retirar a substância por indução de vômitos e lavagem gástrica se a ingestão foi recente.
- ▶ Uma vez que a motilidade intestinal está diminuída nesses casos, utilizar um catártico, como carvão ativado (30 mg) e citrato de magnésio (120 mL), para diminuir a absorção residual da substância.



## INCONTINÊNCIA URINÁRIA

A incontinência urinária deve-se à falta do controle do esfíncter urinário por diversas causas, desde neurológicas até traumatismos que provoquem perda involuntária de urina. Pode ocorrer em pacientes que utilizam clozapina, risperidona (particularmente quando em associação com ISRSs, que aumentam o nível sérico da risperidona), olanzapina, clozapina, gabapentina, ISRSs e venlafaxina.

### ▶ MANEJO

- ▶ Deve-se descartar a presença de outras doenças, como DM, convulsões, hiperplasia benigna ou câncer de próstata e bexiga neurogênica.
- ▶ Na incontinência causada por clozapina ou olanzapina, o uso de efedrina (até 150 mg/dia) pode ser útil.
- ▶ Fármacos que provocam retenção urinária (como modafinil, anticolinérgicos, ADTs, duloxetina) podem contrabalancear a incontinência.
- ▶ Oxibutinina 5 mg 2 a 3 vezes ao dia também pode auxiliar.
- ▶ Considerar incontinência secundária à retenção urinária, em geral com perda de grandes volumes e dor na bexiga pela distensão. (Ver *Retenção Urinária*.)



## INQUIETUDE

Ver também *Agitação, Ansiedade, Agressividade e Irritabilidade*.

A utilização de antidepressivos pode levar, na primeira semana de tratamento, a um quadro de inquietude importante, caracterizado por tensão constante e dificuldade para relaxar, especialmente em pacientes com um quadro ansioso subjacente. Essa situação, acredita-se, deve-se ao aumento do tônus serotoninérgico central, em resposta aguda ao uso do fármaco. Esse efeito é comum em pacientes com TP no início do tratamento com antidepressivos (ADTs e ISRSs) e ficou conhecido como o fenômeno da “piora inicial”, sendo até hoje um efeito pouco compreendido.

A inquietude é ainda um efeito comum no uso de  $T_3$ , bupropiona, nortriptilina, metilfenidato e APs. No uso desta última classe, o efeito pode, ainda, ser uma manifestação de acatisia, sendo necessário o diagnóstico diferencial.

Para mais informações, ver *Agitação*.

### ▶ MANEJO

- ▶ Em pacientes com TP, iniciar com doses baixas do antidepressivo e aumentar lentamente até atingir as doses ideais. Se já foi iniciado o tratamento, interrompê-lo e reiniciar utilizando doses menores.
- ▶ Caso seja necessário, pode-se associar um BZD, especialmente nas primeiras semanas de tratamento.
- ▶ Se a inquietude for uma manifestação de ansiedade que acompanha quadros depressivos, preferir antidepressivos que sejam também sedativos: amitriptilina, clomipramina, imipramina, paroxetina, trazodona, mirtazapina, entre outros.



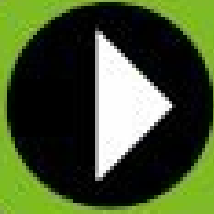
## INSÔNIA

Mesmo sendo um sintoma comum em diversos transtornos psiquiátricos, a insônia pode, eventualmente, ser um efeito adverso de alguns psicofármacos.

As substâncias que mais causam insônia são os ISRSs, os IRSNs, os IMAOs, o metilfenidato, a modafinila, o T<sub>3</sub>, a moclobemida e a bupropiona. Entre os ISRSs, a paroxetina leva mais frequentemente a sonolência (23%) do que a insônia (13%). Ela pode ocorrer, ainda, na retirada de BZDs.

### ▶ MANEJO

- ▶ A insônia resultante de antidepressivos não sedativos (ISRSs, IRSNs, bupropiona) é em geral transitória e aparece no início do tratamento. O uso do medicamento pela manhã pode resolver o quadro.
- ▶ Não tomar a última dose de metilfenidato do dia depois das 17 horas.
- ▶ Avaliar hábitos de sono e estimular higiene do sono.
- ▶ Caso necessário, considerar troca do antidepressivo por outro mais sedativo, como amitriptilina, clomipramina, imipramina, trazodona, mirtazapina ou paroxetina.
- ▶ Pode-se associar um BZD por períodos curtos, ou, de forma alternativa, associar um indutor do sono, como zolpidem ou zopiclona, quando o distúrbio do sono é a queixa principal.
- ▶ Associar pequenas doses de um antidepressivo mais sedativo (p. ex., ADT, trazodona ou mirtazapina) pode ser uma alternativa, caso a insônia seja um efeito colateral de ISRSs.



## INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Ver *Miocardiopatia* e *Miocardite*.



## INSUFICIÊNCIA RENAL

Ver também *Insuficiência Renal* na seção “Psicofármacos em doenças e problemas físicos”.

É sabido que o lítio pode levar a dano renal por intoxicação aguda. Já a possibilidade de nefrotoxicidade pelo uso crônico é controversa. Nos últimos 15 anos, estudos de necropsia demonstraram haver evidências histopatológicas de nefrotoxicidade tubulointersticial crônica e glomeruloesclerose global ou segmentar induzidas pelo fármaco. Já se considera hoje realidade o risco de desenvolvimento de doença renal crônica em pacientes que fazem uso prolongado de lítio, embora esse risco não seja grande em termos absolutos.

### ▶ MANEJO

- ▶ Em casos de perda de função renal pelo lítio, é possível que haja reversão do quadro com a suspensão do fármaco. Essa reversão, contudo, é mais provável quanto menos dano houver. Em casos avançados, o dano pode ser permanente.
- ▶ A função renal deve ser cuidadosamente monitorada nos pacientes em uso de lítio. Recomenda-se a medida dos níveis séricos de creatinina a cada 2 meses nos primeiros 6 meses de uso e, após, a cada ano.
- ▶ Tendo em vista o benefício do uso do lítio em diversos pacientes (que muitas vezes não se repete com outros fármacos), a decisão pela suspensão ou não do fármaco deve ser tomada em conjunto pelo psiquiatra, pelo nefrologista e pelo próprio paciente.



## IRREGULARIDADES MENSTRUAIS

Ver também *Hiperprolactinemia* e *Síndrome dos Ovários Policísticos*.

Alterações no ciclo menstrual, podendo chegar à amenorreia, são comuns com o uso de vários psicofármacos. Tais irregularidades podem ocorrer por hiperprolactinemia (secundária a diversos psicofármacos, especialmente APs) e também em função da SOP, que pode ser decorrente do uso de AVP.

### ▶ MANEJO

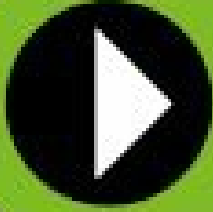
- ▶ Para manejo das alterações secundárias ao aumento da prolactina, ver *Hiperprolactinemia*.
- ▶ Em virtude da probabilidade de desenvolvimento de SOP e de seu potencial teratogênico, o ciclo menstrual deve estar sempre sob avaliação nas mulheres em idade reprodutiva em uso de AVP. Alterações do padrão menstrual requerem encaminhamento ao especialista. O tratamento da SOP em geral envolve a descontinuação dos agentes causadores ou o uso de ACOs.





## IRRITABILIDADE

*Ver Agressividade, Agitação e Ansiedade.*

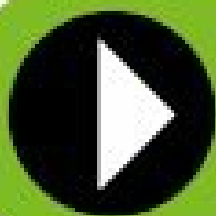


## LENTIFICAÇÃO DO PENSAMENTO

Mesmo sendo um sintoma comum em quadros depressivos, a lentificação do pensamento pode ser uma queixa não muito rara em pacientes que estejam utilizando o carbonato de lítio. Pode também ser um efeito adverso dos APs, particularmente dos mais sedativos e dos BZDs. Da mesma forma, pode fazer parte da síndrome parkinsoniana. Alterações cognitivas e da rapidez do pensamento têm sido descritas também com AVP e, principalmente, com topiramato. Esse efeito adverso parece ser dose-dependente na maioria dos casos.

### ▶ MANEJO

- ▶ Se é o lítio que está sendo usado, fazer litemia e, se possível clinicamente, diminuir a dose ou, então, trocar por outro estabilizador do humor.
- ▶ Se for um efeito colateral dos demais fármacos, recomendar que seja administrado à noite, reduzir a dose ou trocar por outro medicamento.



## LEUCOCITOSE

O lítio pode causar leucocitose benigna, com aumento sobretudo de neutrófilos. Raramente excede 15 mil células, não necessitando de manejo clínico desse efeito. Pode ser um efeito, embora incomum, dos ADTs e dos APs. É também um possível efeito do tabagismo, o que deve sempre ser levado em consideração, uma vez que o uso de tabaco é bastante frequente em pacientes psiquiátricos.

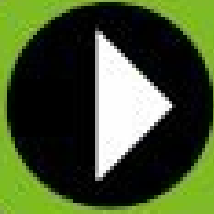
A leucocitose induzida pelo lítio pode mascarar uma leucopenia provocada por outros fármacos usados em combinação, como a carbamazepina e a clozapina. O lítio tem sido inclusive estudado na tentativa de reintrodução de clozapina em pacientes com história de neutropenia, apesar de não prevenir a agranulocitose causada por esse fármaco, pois parece estimular uma resposta mieloproliferativa consistente.



## LEUCOPENIA

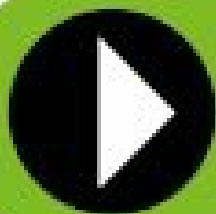
Ver também *Agranulocitose* e *Anemia Aplásica*.

Pode ocorrer leucopenia com o uso de carbamazepina, sendo em geral um efeito leve e reversível. Muito raramente, pode ocorrer durante o uso de ADTs, gabapentina e AVP. Embora muito incomum, essa reação pode ser grave em particular com o uso da clozapina.



## LOGORREIA

É caracterizada por fala incessante ou certa pressão para falar. Costuma ocorrer em quadros maníacos. Entretanto, parece também ser queixa de pacientes que estão utilizando amineptina. O médico deve estar atento, ainda, para o fato de que pacientes utilizando antidepressivos podem apresentar logorreia como sintoma de um quadro maníaco induzido por medicamentos (virada maníaca).



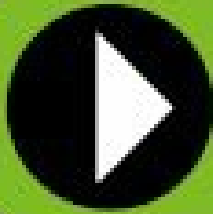
## LÚPUS ERITEMATOSO

Ver *Lúpus Eritematoso Sistêmico* na seção “Psicofármacos em doenças e problemas físicos”.

Pode haver uma síndrome *lupus-like* induzida por fármacos. Para fazer tal diagnóstico, é necessário haver sintomas compatíveis com quadro lúpico (artrite, serosite e anticorpos específicos) e associação temporal do início dos sintomas com a introdução de um medicamento, assim como a resolução do quadro após sua descontinuação. Entre os psicofármacos, há risco, embora bastante reduzido, relacionado ao uso de carbamazepina, oxcarbazepina, clorpromazina, AVP, lítio, clonidina, fenelzina, lamotrigina, sertralina, clozapina, fenitoína e bupropiona. Fatores de risco para o desenvolvimento desse efeito adverso são uso prolongado do fármaco, sexo masculino e idade superior a 50 anos.

### ▶ MANEJO

É importante uma avaliação clínica e imunológica cuidadosa, a fim de descartar a existência de uma doença autoimune subjacente. Em geral, a suspensão do fármaco é suficiente para o esbatimento da síndrome, mas tal processo pode levar até 1 ano. A substância identificada como causadora não deve mais ser administrada ao paciente.



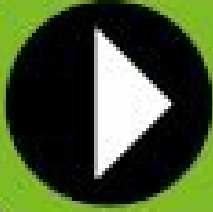
## MACROGLOSSIA

É o aumento do volume da língua, que pode vir acompanhado de ulcerações e angioedema, podendo acarretar dificuldades para a deglutição. Parece ser uma resposta alérgica ao psicofármaco. Foi descrito com o uso de fluoxetina, sertralina e paroxetina.<sup>29</sup>

### ▶ MANEJO

Nos casos descritos, o sintoma desapareceu com a suspensão da substância.

Para mais informações, ver *Angioedema*.



## MASTODINIA

Ver também *Hiperprolactinemia*.

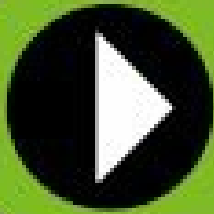
Significa aumento na sensibilidade dolorosa ou mesmo dor de intensidade variável nas mamas. Em geral, é decorrente do aumento da prolactina causado por várias classes de psicofármacos, como APs e antidepressivos. Existe pelo menos 1 relato de caso de dor e ingurgitamento dos seios com o uso de venlafaxina.<sup>35</sup>

Pode vir acompanhada de aumento do volume dos seios, galactorreia, ginecomastia, amenorreia, diminuição na intensidade do orgasmo e da lubrificação vaginal, efeitos colaterais associados a um aumento da prolactina induzido pelo bloqueio de receptores D<sub>2</sub> na via tuberoinfundibular da hipófise.

## ▶ MANEJO

Ver *Hiperprolactinemia*.





## MIALGIAS

Dores musculares podem ocorrer com praticamente todos psicofármacos, embora isso seja infrequente. Quando o paciente estiver em uso de APs e apresentar mialgia e/ou rigidez muscular, deve-se afastar a possibilidade de SNM. Mialgias são queixas comuns em usuários de estatinas (9-25% dos pacientes).<sup>36</sup> Como muitos psicotrópicos tendem a causar alteração dos níveis de colesterol, vários pacientes psiquiátricos usam estatinas. Por essa razão, questionar sobre o uso dessas substâncias torna-se importante diante de um quadro de mialgia.

### ▶ MANEJO

- ▶ Nos casos graves, pode ser feita suplementação de vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina).
- ▶ Uma opção é realizar a troca por outro fármaco.
- ▶ Em caso de suspeita de dor muscular causada por estatinas, encaminhar ao especialista.



## MIDRIÁSE

Midríase (dilatação da pupila) pode fazer parte de um quadro de superdosagem de ADT, junto a outros efeitos antimuscarínicos, como retenção urinária, íleo paralítico, secura de mucosas e da pele, entre outros. Pode ocorrer com o uso de modafinila em virtude de seu agonismo  $\alpha 1$ -adrenérgico.

### ▶ MANEJO

- ▶ Detectando-se uma superdosagem de ADT pouco tempo após a ingestão, induzir o vômito e fazer lavagem gástrica em serviço de emergência.
- ▶ Se transcorrer um tempo maior, monitorar os sinais vitais, especialmente do sistema cardiorrespiratório (mais informações, ver *Intoxicação*, no respectivo fármaco).



## MIOCARDIOPATIA

Ver também *Miocardite*.

É um raro efeito adverso de algumas medicações. Há relatos de miocardite induzida pelo uso de clozapina na dose de 750 mg/dia e quetiapina, mesmo sem cardiopatia prévia, e algumas delas fatais. Deve-se atentar para os sinais de febre, dor no peito, taquicardia e respiração curta principalmente nos 2 primeiros meses de tratamento. Pericardite é um raro efeito da gabapentina.

### ▶ MANEJO

- ▶ Ficar atento aos sinais clínicos de insuficiência cardíaca e solicitar o acompanhamento com cardiologista.
- ▶ ECG, HMG e leucograma, medidas de troponina sérica, CK-MB e CRP devem ser solicitados.
- ▶ ECG de rotina não se mostrou útil para detectar miocardite induzida por clozapina.<sup>17</sup>
- ▶ A clozapina deve ser descontinuada e não reintroduzida.<sup>18</sup>
- ▶ O uso de  $\beta$ -bloqueadores, diuréticos e esteroides é controverso.



## MIOCARDITE

Ver também *Miocardiopatia*.

Há diversos relatos de casos de miocardite e miocardiopatia induzidas pelo uso de clozapina. Não é uma ocorrência tão rara e pode ser fatal. A incidência de miocardite pela clozapina é estimada em entre 1 a cada 500 e 1 a cada 2.000 pacientes tratados. É possível que outros APs, como clorpromazina, quetiapina, haloperidol e risperidona, também levem a alterações da função cardíaca, mas as evidências nesse sentido ainda não são definitivas.

### ▶ MANEJO

- ▶ Como se trata de um quadro particularmente grave e de risco, solicitar o auxílio de um cardiologista. O paciente deve ser atendido em serviço de emergência caso seu estado seja grave.



## MIOCLONIA

Mioclonias são abalos musculares involuntários que podem acometer um grupo muscular isolado. Deve-se estar atento a esse efeito, pois ele pode representar um quadro de intoxicação (síndrome serotoninérgica ou níveis tóxicos de lítio) quando associado a outros sintomas, como instabilidade autonômica, hipertermia e tremores.

Os ADTs, especialmente a imipramina e a desipramina, com frequência podem causar mioclonias no início do tratamento, as quais cessam após a suspensão do fármaco. Elas podem, ainda, ocorrer com o uso de ISRSs, IMAOs, midazolam, bupropiona, morfina e tramadol. Mioclonias graves podem ocorrer com o uso da clozapina e parecem preceder crises convulsivas.<sup>37</sup> Existe também um relato de mioclonia generalizada em um paciente que vinha recebendo olanzapina, tendo o quadro remitido 48 horas após a interrupção do medicamento.

## ▶ MANEJO

- ▶ Se for clinicamente possível, deve-se suspender o fármaco.
- ▶ Na mioclonia induzida por clozapina, recomenda-se reduzir a dosagem desse fármaco ou, na impossibilidade de diminuição, utilizar AVP, o que permite a continuidade do tratamento.
- ▶ Também pode ser tratada com clonazepam, baclofeno, fluoxetina e propranolol.



## NÁUSEAS

São bastante comuns e ocorrem com a maioria dos psicofármacos, mas em especial com o uso de ISRSs.

Os APs, como a clorpromazina, embora sejam usados como antieméticos, podem provocar náuseas como sintoma de um quadro raro de colestase, provocada por uma reação de hipersensibilidade individual. São acompanhadas de dor abdominal, febre e prurido, entre outros sintomas.

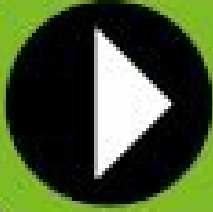
Entre os antidepressivos, náuseas ocorrem frequentemente com o uso de ISRSs, como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, bem como com moclobemida, desvenlafaxina, duloxetina e venlafaxina, sendo mais raras nas outras classes, como, por exemplo, os ADTs e a mirtazapina. São comuns especialmente no início do tratamento e tendem a diminuir de modo gradual depois das primeiras semanas de uso. Nos ISRSs, supõe-se que a náusea seja decorrente do bloqueio da recaptação de 5-HT<sub>3</sub>.

Náuseas podem ocorrer também com o uso de lítio. Se for um quadro intenso, com vômitos, diarreia e tremores, pode indicar intoxicação. APAs, AVP, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina e topiramato também podem ocasionar náuseas, efeito que pode ser minimizado com o aumento lento e gradual da dose dos medicamentos. Se o paciente também apresentar vômitos, colúria e outros sintomas, deve-se pensar em um quadro de hepatotoxicidade, sendo necessário suspender o fármaco em uso imediatamente. Náuseas podem ocorrer, ainda, na retirada de BZDs, ISRSs e venlafaxina.

## ▶ MANEJO

- ▶ A maior preocupação quando o fármaco em uso é o lítio, o AVP ou um neuroléptico, é descartar intoxicação.
- ▶ No caso dos ISRSs, em geral, é um sintoma leve que desaparece após algumas semanas.
- ▶ Tem sido usada a cisaprida, 5 a 10 mg/dia, no tratamento da náusea induzida pela venlafaxina.

- ▶ Recomenda-se, como regra, iniciar o medicamento em doses menores, reassegurando ao paciente que, com o decorrer do tratamento, o sintoma vai diminuir.
- ▶ Orientar o paciente a ingerir o medicamento durante ou imediatamente após as refeições.



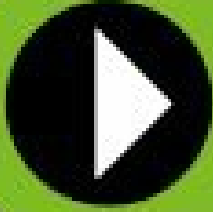
## NEFRITE INTERSTICIAL

O uso crônico do lítio pode levar a um quadro de nefrite intersticial, podendo causar aumento dos níveis de creatinina e diminuição de sua depuração. É um quadro, em geral, benigno e reversível.

### ▶ MANEJO

- ▶ Fazer periodicamente a avaliação da função renal durante o uso de lítio. Se a creatinina estiver elevada, solicitar avaliação de sua depuração e fazer um controle mais frequente.
- ▶ Se persistir, considerar a possibilidade de trocar por outro estabilizador do humor.



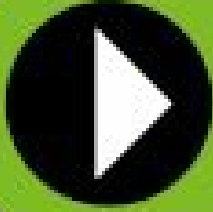


## NEUROPATIA PERIFÉRICA

Pode ser causada raramente por ADTs, como a nortriptilina e a amitriptilina, ou por fenelzina. O uso crônico de BZDs e a intoxicação por lítio também podem causar neuropatia periférica.

### ▶ MANEJO

- ▶ Deve-se descartar, em primeiro lugar, outras causas mais comuns, como diabetes, alcoolismo, hipovitaminoses, que possam estar provocando o quadro.
- ▶ Se for um efeito secundário ao medicamento em uso, opta-se pela troca por outro fármaco.
- ▶ Os sintomas costumam diminuir com a suplementação de vitamina B.

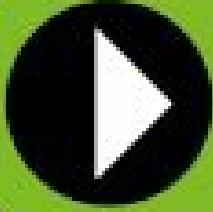


## NISTAGMO

Consiste em um desvio lento dos olhos para um lado, alternando-se com um movimento rápido em sentido contrário. Pode representar neurotoxicidade de vários psicofármacos, mas também pode ser um efeito adverso sem implicações clínicas adicionais. Pode ocorrer com o uso de lítio, carbamazepina, AVP, lamotrigina, IMAOs e propranolol. O nistagmo pode, ainda, fazer parte da síndrome serotoninérgica, embora não tenha sido descrito em associação com o uso de ISRSs. Raramente, pode ocorrer com IRSNs.

### ▶ MANEJO

- ▶ Em caso de suspeita de neurotoxicidade, suspender o medicamento até que se verifiquem seus níveis séricos e que sua dosagem possa ser ajustada.



## OLIGÚRIA

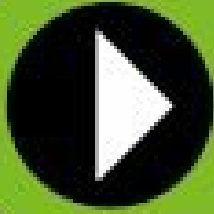
Ver *Retenção Urinária*.

O tratamento com lítio costuma causar poliúria. Entretanto, nos casos de intoxicação aguda por essa substância, com IR, há oligúria. Sendo um quadro grave, pode levar à morte ou produzir sequelas neurológicas irreversíveis.

A retenção urinária pode ocorrer, ainda, com o uso de anticolinérgicos, como ADTs, APs de baixa potência e antiparkinsonianos.

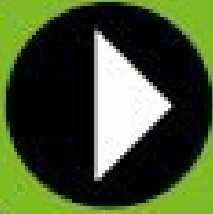
### ▶ MANEJO

- ▶ Nos casos de oligúria decorrente do uso de lítio (intoxicação), suspender e eliminar a substância do organismo (lavagem gástrica e, eventualmente, diálise).
- ▶ Nos casos de retenção urinária por uso de anticolinérgicos, deve-se optar por outra classe, evitando sempre a combinação de fármacos com ação anticolinérgica, principalmente em idosos com história de hipertrofia prostática.



## ORGASMO ESPONTÂNEO

Existem relatos de caso de orgasmos espontâneos com o uso de trazodona, fluoxetina e bupropiona.



## OSTEOPOROSE

O uso prolongado de APs (sobretudo os típicos e risperidona) pode levar a osteoporose. A principal hipótese é o aumento da prolactina e, consequentemente, redução da densidade óssea. A hiperprolactinemia leva à alteração do *turnover* ósseo, ao mesmo tempo em que pode gerar hipogonadismo hipogonadotrófico, com redução da produção de hormônios sexuais, que, em última instância, altera o metabolismo ósseo.

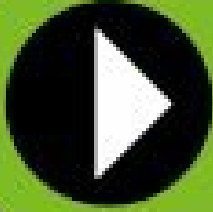
Certos anticonvulsivantes, em particular aqueles que induzem enzimas hepáticas (carbamazepina), sabidamente reduzem a massa óssea.

Antidepressivos, sobretudo ISRSs, também parecem ter impacto na redução de massa óssea, por meio de ação direta no metabolismo ósseo. Um crescente conjunto de evidências mostra aumento dose-dependente no risco de fraturas ósseas com o uso de ISRSs.<sup>38</sup>

## ▶ MANEJO

Em pacientes que necessitarão de uso prolongado de AP, principalmente naqueles com fatores de risco para osteoporose, recomenda-se uma avaliação quanto à prolactinemia por meio da história clínica ou até mesmo de exame laboratorial. Caso positivo, a redução da dose, a troca por outro fármaco de menor efeito na prolactina (p. ex., aripiprazol) ou até mesmo a administração de agonistas dopaminérgicos (bromocriptina) são condutas adequadas. Caso a deficiência óssea já esteja instalada, aconselha-se referenciar ao especialista.

Até hoje, não existe recomendação formal para requisição de densitometria óssea pré ou durante tratamento com ISRSs. Além disso, não há contraindicação para o uso dessas medicações em pacientes com osteopenia.



## PALADAR (ALTERAÇÃO DO)

Ver também *Gosto Amargo* e *Gosto Metálico*.

É uma queixa bastante comum com o uso de ADTs, moclobemida e lítio. Os pacientes a referem como gosto alterado, gosto amargo (BZDs), gosto metálico (lítio), e, em geral, não tem maior significado.

### ▶ MANEJO

- ▶ A mudança do horário da medicação pode auxiliar, como, por exemplo, concentrar a dosagem à noite ou junto a outras refeições.



## PALPITAÇÕES

*Ver Arritmia e Alteração na Condução Cardíaca.*



## PANCREATITE AGUDA

A pancreatite aguda é um processo inflamatório do pâncreas, de aparecimento súbito e etiologia variada, sendo, em geral, acompanhada de importante comprometimento sistêmico. Os principais sintomas são dor epigástrica, frequentemente com irradiação para as costas, náuseas, vômitos, sudorese, fraqueza e febre. As principais alterações em exames laboratoriais são leucocitose, amilase e lipase séricas elevadas.

O AVP e a carbamazepina – menos comumente – estão associados a pancreatite medicamentosa, inclusive em crianças. O AVP apresentaria um RR de 1,6, e o risco de desenvolver pancreatite aguda não está associado ao nível sérico do fármaco, podendo ocorrer em qualquer momento após o início do tratamento. Nesses casos, a lipase sérica é mais sensível à alteração do que a amilase sérica.

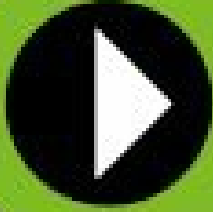
Estudos de farmacovigilância sugerem que tanto os APAs quanto os típicos estão associados à pancreatite aguda. Os típicos de baixa potência estão mais associados à pancreatite aguda do que os de alta potência. Na maioria dos casos, a pancreatite aguda ocorre nos primeiros 6 meses do uso do medicamento, sendo mais frequente com clozapina, seguida (em ordem decrescente) por olanzapina, risperidona e haloperidol. Em 50% dos casos observados durante o uso de haloperidol, havia uso concomitante de APA. O uso dos atípicos também está associado a hiperglicemia e acidose. Em parte dos casos associados ao uso da clozapina, a pancreatite foi assintomática, sendo indicada por leucocitose ou eosinofilia.

Como grupo, os ISRSs apresentam um RR de 1,2 (aumento de 20%) para pancreatite aguda. O uso de sertralina e fluoxetina (RR = 1,5) parece estar mais fortemente associado a essa condição, assim como o de venlafaxina e mirtazapina.

### ▶ MANEJO

- ▶ Se for estabelecido nexos causal entre a pancreatite e o uso de determinado psicofármaco, o medicamento deve ser suspenso imediatamente e jamais reintroduzido.





## PARESTESIAS

Caracterizam-se por alterações de sensibilidade cutânea, as quais o paciente descreve como formigamentos ou alfinetadas. Ocorrem de modo frequente com o uso de topiramato (entre 35 e 50% dos pacientes). Pode ser um efeito colateral dos IMAOs, provavelmente em decorrência do déficit de piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>) induzido por essas substâncias. Podem ocorrer, mais raramente, com ADTs, APAs, ISRSs, venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, mirtazapina e psicoestimulantes, sendo, em geral, dose-dependentes. Ver, ainda, *Síndrome de Retirada ou de Descontinuação e Abstinência* para parestesias associadas a essas condições.

### ▶ MANEJO

- ▶ Utilizar piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>), 50 a 150 mg, 4 vezes ao dia, associada ao IMAO.



## PARKINSONISMO

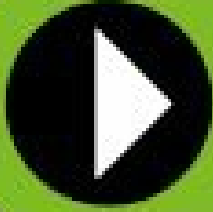
É um conjunto de manifestações decorrentes do uso de APs e que se caracteriza por diminuição dos movimentos dos braços, da expressão e da mímica facial, marcha em bloco, com propulsão e retropulsão, rigidez, tremor de extremidades, tremor da língua, hipersalivação, bradicinesia e sinal da “roda denteada”. A tríade clássica sindrômica é formada por bradicinesia, tremores e rigidez muscular – com apresentação comumente bilateral. A bradicinesia caracteriza-se por prejuízo da atividade motora voluntária, isto é, lentificação da movimentação voluntária. O tremor no parkinsonismo é pior em repouso, tem baixa frequência e grande amplitude, além de afetar primariamente as extremidades. A rigidez muscular consiste em um aumento do tônus muscular de repouso, levando ao aparecimento do sinal da “roda denteada”. Esses sintomas em geral são acompanhados de “parkinsonismo mental” – indiferença emocional, afeto embotado, anedonia –; de “parkinsonismo social” – diminuição da iniciativa, apatia, diminuição da energia, diminuição da interação social –; e de “parkinsonismo cognitivo” – pensamento lento e problemas de concentração.<sup>37</sup>

O aparecimento dos sintomas costuma ser insidioso, entre os primeiros dias ou semanas do início do tratamento com APs. Deve-se ao bloqueio das vias dopaminérgicas da substância negra e do núcleo caudado. Portanto, todas as substâncias com algum antagonismo dopaminérgico na via nigroestriatal podem provocar parkinsonismo. A diferença de risco entre os diversos APs é reflexo de propriedades farmacológicas distintas, como o grau de antagonismo dopaminérgico  $D_2$ , a velocidade de dissociação do receptor  $D_2$ , a seletividade para receptores límbicos  $D_2$  em comparação aos receptores estriatais, o potencial antimuscarínico e o grau de antagonismo  $5-HT_{2A}$ . Em virtude dessas diferenças, os APAs (tanto em formulação oral como em formulação parenteral) têm risco reduzido de causar parkinsonismo em comparação aos típicos de alta potência. Entretanto, o risco reduzido não representa ausência de risco, uma vez que há relatos de caso de parkinsonismo induzido por praticamente todos os APs disponíveis hoje. Além dos APs, há relatos de parkinsonismo induzido por outros psicofármacos, como ISRSs, IRSNs, lítio, AVP e pregabalina.

## ► MANEJO

- Deve-se estar sempre atento à possibilidade de os sintomas (p. ex., tremores) representarem o início da DP. Seu desaparecimento com a diminuição da dose ou retirada do medicamento possibilitam esse diagnóstico diferencial.
- Pode-se associar anticolinérgicos, como biperideno, na dosagem de 2 a 6 mg/dia, VO, fixo, podendo chegar até 12 mg/dia, ou triexifenidil, 5 a 15 mg/dia. Pode-se adicionar prometazina (até 150 mg/dia) ao regime AP ou ciproheptadina (4 mg até 3 vezes ao dia). A amantadina (100-200 mg/dia), com mecanismo ainda desconhecido, também é eficaz para o parkinsonismo, podendo ser usada quando se deseja evitar os riscos do uso de anticolinérgicos.
- O manejo pode ser feito com a redução da dose do AP ou com a troca por outro de baixa potência (p. ex., tioridazina) ou por um atípico.
- Se o parkinsonismo for um sintoma crônico, trocar o neuroléptico típico por clozapina.

Para mais informações, ver *Síndrome Extrapiramidal*.

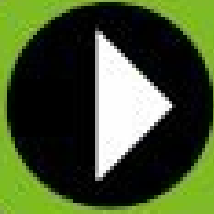


## PAROTIDITE

Existem relatos de caso de aumento da parótida com o uso de clozapina, mas a etiologia ainda não é consenso – secundária ao processo de sialorreia ou imunologicamente mediada.

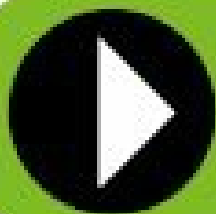
### ▶ MANEJO

- ▶ O aumento da parótida desaparece com a interrupção do medicamento.



## PÊNFIGO BOLHOSO

É uma dermatose bolhosa autoimune. Foi descrita uma vez com o uso de risperidona em um paciente idoso com diagnóstico de demência. Clonidina e quetiapina também são citadas como potenciais desencadeadores.



## PESADELOS

Ver também *Sonhos Bizarros*.

É um efeito colateral e bastante comum de diversos psicofármacos. Os ADTs, a clozapina, os IMAOs, os ISRSs, os BZDs, a lamotrigina, a risperidona, a bupropiona, a quetiapina, a gabapentina, o zolpidem e a zopiclona, entre outros medicamentos, podem provocar pesadelos.

### ▶ MANEJO

- ▶ Mudar o horário do medicamento para o turno da manhã, exceto no caso dos indutores do sono usados para tratamento da insônia.
- ▶ Se os pesadelos causarem sofrimento significativo, pode-se tentar redução da dose do fármaco ou, ainda, sua suspensão ou troca.

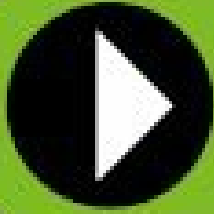


## PETÉQUIAS

As petéquias são pontos de hemorragia subcutânea que ocorrem quando há alguma alteração nos fatores de coagulação. Podem ocorrer com o uso da carbamazepina e do AVP e, muito raramente, com alguns APs (clorpromazina). Podem, ainda, ser decorrência de uma interação indesejável, mas muito comum, em pacientes que estejam usando psicofármacos e anticoagulantes ao mesmo tempo (ver seção “Interações medicamentosas”).

### ▶ MANEJO

- ▶ Deve-se estar atento para outras causas que provoquem esse efeito, sendo, nesses casos, necessária uma avaliação hematológica do paciente.
- ▶ Se for comprovado que o sintoma é um efeito do fármaco utilizado, deve-se optar por sua suspensão e escolher outro para substituí-lo.
- ▶ Se for resultado de uma interação, adequar a dose do anticoagulante (em combinação com o hematologista), dependendo dos valores do tempo de coagulação.

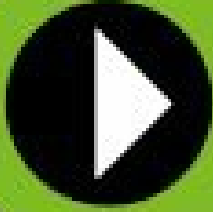


## POLIDIPSIA

É a ingestão de grandes quantidades de água por sede intensa, geralmente acompanhada de eliminação excessiva de urina e nictúria. Ocorre em até 35% dos pacientes que usam lítio, sendo um dos seus efeitos colaterais mais desagradáveis.<sup>39</sup> É também muito comum em pacientes com esquizofrenia que usam neurolépticos cronicamente, em geral acompanhada de hiponatremia.

Para mais informações e manejo, ver *Diabetes Insípido*.

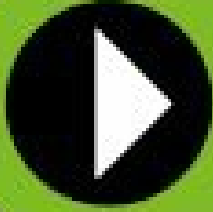




## POLIÚRIA

Poliúria é a eliminação excessiva de urina e é comum em pacientes em uso de lítio. Em geral, está acompanhada de polidipsia e nictúria. Quando o volume urinário excede 3 L de urina/dia, caracteriza-se um quadro de DI nefrogênico.

Para mais informações e manejo, ver *Diabetes Insípido*.

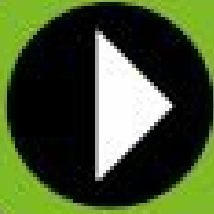


## PRIAPISMO

É uma ereção que ocorre sem estímulo sexual por período superior a 4 horas que não tem resolução com relação sexual ou masturbação. Pode ocorrer após uso de APTs e atípicos por antagonismo adrenérgico ( $\alpha$ -1). Clorpromazina e tioridazina apresentam a maior afinidade  $\alpha$ -1 e, portanto, maior risco entre os APTs; risperidona apresenta maior afinidade  $\alpha$ -1 entre os atípicos e, portanto, maior risco entre estes. Também pode ocorrer após uso de trazodona pelo mesmo mecanismo descrito para APs (antagonismo adrenérgico  $\alpha$ -1).<sup>40</sup> Existem relatos de priapismo secundário a fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina e bupropiona; trata-se, porém, de casos isolados, com mecanismo ainda a ser investigado. Há, ainda, relatos de caso de priapismo de clitóris após uso de olanzapina e trazodona.

### ▶ MANEJO

- ▶ O tratamento agudo inclui injeção de agente  $\alpha$ -adrenérgico simpaticomimético (fenilefrina) nos corpos cavernosos, podendo requerer tratamento cirúrgico. Se não for tratado prontamente, o priapismo pode provocar fibrose de pênis, podendo resultar em impotência permanente.
- ▶ Os pacientes devem ser alertados a interromper imediatamente o uso do medicamento caso tenham ereções consideradas inapropriadas ou sintam qualquer sintoma sugestivo de priapismo, devendo procurar um serviço de emergência se a ereção persistir por mais de 1 hora.
- ▶ O tratamento do priapismo de clitóris também é feito com agentes  $\alpha$ -adrenérgicos, nos mesmos moldes do tratamento masculino.



## PROSTATISMO

*Ver Sintomas do Trato Urinário Inferior (LUTS/Prostatismo).*



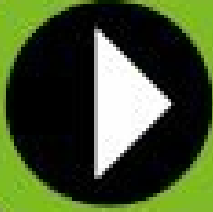
## PRURIDO

Pode ocorrer com o uso de quase todos os psicofármacos, mas é uma reação rara. Uma revisão abrangente da literatura sobre prurido induzido por fármacos cita ADTs, ISRSs, APs e anticonvulsivantes (carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína e topiramato) como aqueles mais associados a prurido, embora o efeito seja raro mesmo entre esses. Os ADTs e APs podem causar prurido secundário a colestase, enquanto ISRSs e anticonvulsivantes causariam prurido secundário a lesões de pele. Em indivíduos que usam ISRSs, o prurido pode aparecer particularmente naqueles que consomem produtos com altas quantidades de serotonina, precursores de serotonina ou alcaloides capazes de liberar serotonina (como chocolate).

Entretanto, há estudos iniciais que indicam possível eficácia da paroxetina para tratamento de prurido paraneoplásico, colestásico e secundário a opioides, bem como da mirtazapina para prurido oncológico, colestásico e secundário a IR.

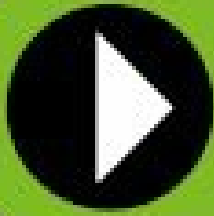
## ▶ MANEJO

Em casos de difícil tolerância a esse efeito, pode-se optar pela troca do fármaco ou, eventualmente, pela associação com um anti-histamínico. Nos casos em que a causa é a colestase, esta deve ser tratada adequadamente com ácido ursodesoxicólico, rifampicina ou colestiramina.



## PSEUDOLINFOMAS CUTÂNEOS

Pseudolinfomas cutâneos estão associados à terapia antidepressiva (com a fluoxetina e a amitriptilina), possivelmente refletindo perturbação da função linfóide. Há relatos de indução de pseudolinfomas com o uso de carbamazepina, sendo que a evolução é favorável depois de suspenso o uso desse medicamento, e de fenitoína. Há um relato de pseudolinfoma cutâneo induzido por AVP, que melhorou após a suspensão do medicamento e recorreu com a substituição do fármaco por carbamazepina.



## PSICOSE

*Ver Confusão Mental, Virada Maníaca e Delírios Paranoides.*



## PSORÍASE

O lítio pode agravar um quadro de psoríase preexistente ou, com menos frequência, desencadear uma nova crise por meio de alterações moleculares (interferência nos processos da AMPc) e celulares (interfere na mitose e bloqueia a diferenciação celular). O período de latência entre o início do fármaco e a exacerbação ou indução da psoríase é longo, entre 20 e 48 semanas. Nem todos os pacientes com psoríase terão piora com o uso do lítio, tampouco a presença dessa dermatose o contraindica. Raramente, carbamazepina, fluoxetina, olanzapina e clonidina também podem estar associadas a psoríase.<sup>41</sup>

### ▶ MANEJO

- ▶ O problema tende a regredir com a retirada do medicamento.
- ▶ Tratamento com 4 a 6 g diários de ômega-3 foi promissor em estudos iniciais para o manejo da psoríase induzida ou agravada por lítio.
- ▶ Solicitar auxílio do dermatologista.



## QUEDA DE CABELO

Ver *Alopecia*.





## RASH CUTÂNEO

Vários psicofármacos podem produzir *rash* cutâneo, expressão de alergia ao fármaco, como ADTs, ISRSs e APs. O lítio pode, ocasionalmente, provocar *rash* maculopapular pruriginoso no início do tratamento, que regride de forma espontânea. Anticonvulsivantes apresentam risco médio de cerca de 3%, sendo as maiores incidências encontradas com o uso de fenitoína, lamotrigina e carbamazepina.<sup>42</sup> Os APs podem causar *rash* sob a forma de eritema maculopapular, especialmente nos 2 primeiros meses de tratamento.

O *rash* pode evoluir para uma forma grave: a síndrome de Stevens-Johnson, particularmente preocupante com lamotrigina. Para mais informações, ver *Síndrome de Stevens-Johnson*. Não há características do *rash* que possam prever a gravidade do quadro; portanto, a lamotrigina deve ser descontinuada ao menor sinal de lesão cutânea.

### ▶ MANEJO

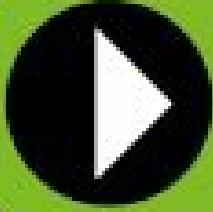
- ▶ Nas formas clínicas leves e sem relevância clínica, geralmente com remissão espontânea, deve-se apenas observar o quadro. Com lamotrigina, suspender o fármaco mesmo com lesões leves.
- ▶ Nos casos mais graves, o fármaco deve ser suspenso e substituído por um de outra classe. Deve ser solicitada, ainda, avaliação dermatológica.
- ▶ Avaliar a possibilidade de o quadro ter sido induzido pela troca de medicamento no que diz respeito a forma de liberação (imediata por prolongada) ou de fabricante (trocas entre substâncias genéricas, similares ou de referência).
- ▶ Lembrar que Stevens-Johnson é uma síndrome grave e potencialmente letal. Na suspeita de que possa estar ocorrendo, ou na impossibilidade de excluí-la, solicitar de imediato a ajuda de profissional especializado (dermatologista, clínico geral) e suspender o medicamento implicado. (Ver *Síndrome de Stevens-Johnson*.)



## REDUÇÃO DO LIMIAR CONVULSIVO

Alguns psicofármacos podem, eventualmente, desencadear convulsões por provável diminuição do limiar convulsivo.

Para mais informações, ver *Convulsão*.



## RELAXAMENTO MUSCULAR

Os BZDs em geral causam relaxamento muscular, o que, em muitas situações, é um efeito desejável, como, por exemplo, em tensão muscular decorrente de estresse, tétano ou contraturas musculares. São contraindicados nos casos de miastenia grave, pois podem agravar o quadro clínico.



## RETENÇÃO URINÁRIA

É um efeito colateral dos psicofármacos que têm ações anticolinérgicas. É muito comum em ADTs com ação anticolinérgica, sendo a amitriptilina a que apresenta maior ação, e a nortriptilina, menor. Eventualmente, os ISRSs e os IMAOs podem provocar tal efeito, que também pode ocorrer durante o uso de BZDs, apesar de isso ser muito raro. É um efeito colateral importante da atomoxetina, por vezes limitando seu uso.

Em certas situações, também produzem retenção urinária os APTs de baixa potência (p. ex., clorpromazina, tioridazina). Entre os APAs, a clozapina, em função de seus efeitos anticolinérgicos intensos, pode produzir esse efeito. Mais raramente, os demais APs também podem causar retenção urinária.

### ▶ MANEJO

- ▶ Usar betanecol, 10 a 50 mg, VO, 3 vezes ao dia (preparado em farmácias de manipulação).
- ▶ Em casos de retenção urinária grave, suspender o medicamento, solicitar a avaliação de um especialista ou, eventualmente, encaminhar para um serviço de emergência e trocar por um medicamento com menos efeitos anticolinérgicos.
- ▶ Considerar o risco de infecção urinária quando há retenção urinária prolongada.

Obs.: Cuidado especial deve ser dado a idosos com propensão a hipertrofia prostática, nos quais é recomendável não utilizar medicamentos que produzam esse tipo de efeito.



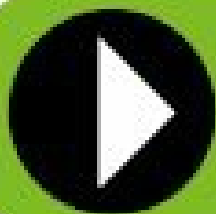
## RETINOPATIA PIGMENTAR

Ver também *Fotossensibilidade e Alterações Oculares*.

Caracteriza-se por diminuição da acuidade visual, visão acastanhada e, por fim, cegueira. É um efeito adverso dos APs, embora raro, que pode ocorrer particularmente com a tioridazina e com a clorpromazina. Ao exame de fundo de olho, observam-se depósitos de pigmentos na retina. Pode ocorrer mais provavelmente durante o uso de tioridazina, em doses acima de 800 mg/dia, e com a clorpromazina, em doses acima de 2.400 mg/dia, levando a mudanças degenerativas irreversíveis da retina, com prejuízo na visão. Há relatos de caso com níveis habituais desse fármaco.

### ▶ MANEJO

- ▶ Deve-se manter as doses de tioridazina abaixo de 800 mg/dia, principalmente durante a terapia de manutenção, já que a maioria dos pacientes que apresentaram retinopatia pigmentar fazia uso de grandes doses da substância e por longo período de tempo.
- ▶ Pacientes em uso de tioridazina que referirem queixas visuais devem ser encaminhados a um oftalmologista.
- ▶ Prescrever clorpromazina dentro da janela terapêutica (25-800 mg/dia).
- ▶ Fazer revisões oftalmológicas periódicas (no mínimo a cada 2 anos) na vigência do uso de tioridazina.

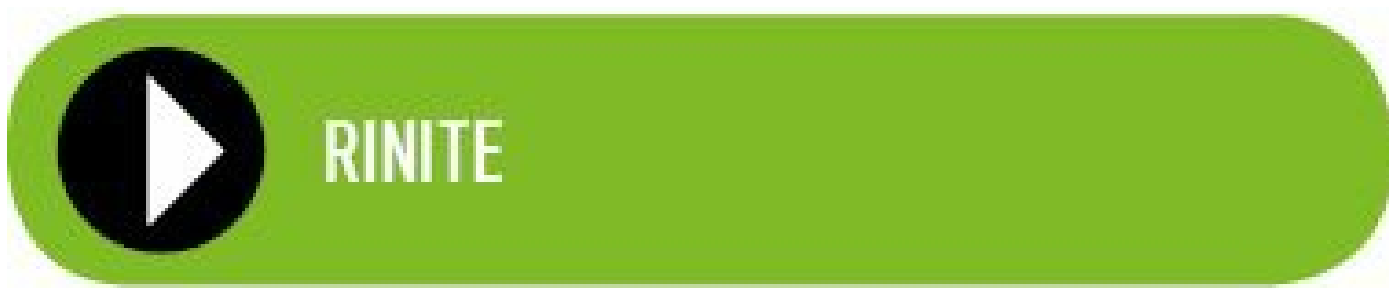


## RIGIDEZ MUSCULAR

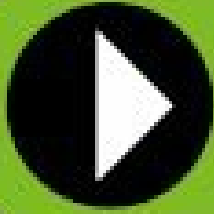
É um efeito colateral comum, especialmente dos APTs potentes, fazendo parte da síndrome parkinsoniana e, em geral, associado ao sinal de “roda denteada” e a tremores. Pode surgir logo que se institui a terapêutica antipsicótica e persistir durante todo o tratamento. Manifesta-se tanto nos membros superiores como nos inferiores, inclusive dificultando a marcha.

### ▶ MANEJO

- ▶ O tratamento é feito com a redução da dose do AP, com a troca por outro de baixa potência (p. ex., tioridazina, clorpromazina) ou com a associação de antiparkinsonianos, como biperideno, na dosagem de 4 a 6 mg/dia, VO, fixo, podendo chegar até 12 mg/dia, ou triexifenidil, 5 a 15 mg/dia. Pode-se, ainda, adicionar prometazina (até 150 mg/dia) ao regime AP. Para mais informações, ver *Parkinsonismo*.



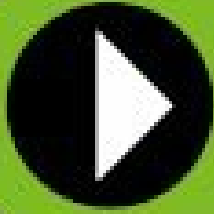
*Ver Congestão Nasal.*



## RITMO CARDÍACO (ALTERAÇÕES DO)

*Ver Arritmia e Alteração na Condução Cardíaca.*





## SANGRAMENTO

Os ISRSs ou outros antidepressivos com propriedades serotoninérgicas causam alteração na agregação plaquetária, podendo levar a equimoses e sangramentos. O uso adicional de aspirina ou AINEs pode potencializar o risco de sangramento desses medicamentos. Em pacientes com coagulopatias, em especial trombocitopenia ou alterações plaquetárias, o uso dessa classe farmacológica deve ser cauteloso.

### ▶ MANEJO

- ▶ Pacientes com fatores de risco para sangramento devem, preferencialmente, fazer uso de antidepressivos não serotoninérgicos.
- ▶ Suspensão pré-operatória de ISRSs em pacientes com risco aumentado de sangramento deve ser cogitada.



## SEDAÇÃO

As substâncias que mais causam sedação são as que produzem maior bloqueio histaminérgico ou as que apresentam ação depressora do SNC. Entre elas estão:

- ▶ os BZDs, especialmente os de ação hipnótica;
- ▶ os ADTs, principalmente a amitriptilina e a doxepina;
- ▶ entre os demais antidepressivos, os que apresentam marcada ação sedativa, trazodona, nefazodona e mirtazapina e, em menor grau, imipramina, clomipramina, venlafaxina e paroxetina;
- ▶ os APs, principalmente os de baixa potência, como clorpromazina, levomepromazina e tioridazina;
- ▶ os APAs, sobretudo a clozapina; a olanzapina provocou sonolência em 39% dos pacientes que utilizaram cerca de 15 mg/dia; a risperidona provoca esse efeito se a dose for aumentada muito rapidamente, entretanto, a longo prazo, desaparece, mesmo com doses de 6 mg/dia;<sup>37</sup> a quetiapina, em virtude de efeitos anti-histamínicos, tem efeitos sedativos bem definidos;
- ▶ os anticonvulsivantes, como a carbamazepina;
- ▶ os barbitúricos;
- ▶ os ISRSs, em casos raros (especialmente a paroxetina).

## ▶ MANEJO

- ▶ Algumas vezes, a sedação é um efeito colateral desejável no tratamento do paciente. Quando representar um problema na terapêutica, pode-se optar por uma dose única à noite ou por uma substância com menor poder sedativo, ou, ainda, reduzir a dose do medicamento.
- ▶ Alertar o paciente sobre a interferência desse efeito no manejo de máquinas perigosas e na condução de veículos.
- ▶ No caso da clozapina, algumas precauções podem diminuir a sedação:
  - usar dose mínima do fármaco;
  - ingerir o medicamento na hora de dormir;
  - usar substâncias cafeinadas;

– evitar o uso de outros depressores do SNC.

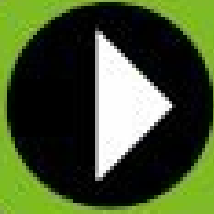


## SIALORREIA

É a produção excessiva de saliva. Constuma ser uma manifestação da síndrome extrapiramidal. É comum em pacientes que fazem uso de substâncias antipsicóticas que produzem tais sintomas, especialmente as de alta potência, como o haloperidol. É um efeito colateral bastante comum da clozapina, por mecanismos ainda não esclarecidos, provavelmente incluindo afinidade por receptores  $M_4$ , antagonismo adrenérgico e alterações motoras. Pode ocorrer também, porém com menor probabilidade, com risperidona, olanzapina e quetiapina e, ainda, com clonazepam e com os ISRSs.

### ▶ MANEJO

- ▶ Trocar por substâncias de baixa potência e com menos ECEs, como a clorpromazina, pois diminuem a produção de saliva.
- ▶ Usar antiparkinsonianos, como o biperideno, 2 a 4 mg, 2 vezes ao dia.
- ▶ Quando induzida pela clozapina, a hipersalivação não tem tratamento específico, nem de consenso. Uma estratégia não farmacológica eficaz pode ser mascar chicletes, como forma de estimular a deglutição da saliva. Em termos farmacológicos, pode-se usar: clonidina (0,1 mg, à noite), agentes anticolinérgicos (como biperideno até 4 mg/dia), amitriptilina (pelo potencial de xerostomia derivado de seu efeito anticolinérgico), difenidramina e atropina (em solução líquida a 1%, 1 ou 2 gotas sublinguais à noite).
- ▶ Existe, ainda, a opção de utilizar glicopirrolato 1 mg/dia, fármaco que foi superior ao biperideno no tratamento de sialorreia induzida por clozapina, pois apresentou menor impacto cognitivo; entretanto, não é comercializado no Brasil.



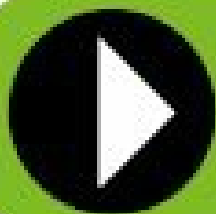
## SINAL DA RODA DENTEADA

Faz parte do conjunto de sintomas parkinsonianos causados por APs, particularmente os de alta potência. É um sinal de ECEs. Testa-se dobrando-se o antebraço sobre o braço, com alguma oposição. O antebraço dobra aos saltos, como uma roda denteada, e não de forma suave e contínua.

### ▶ MANEJO

▶ Usar antiparkinsonianos (biperideno ou triexifenidil – ver *Parkinsonismo*).

Para mais informações, ver *Parkinsonismo*.



## SÍNDROME DA SECREÇÃO INAPROPRIADA DO ADH

Pode ocorrer diminuição do nível sérico do sódio durante o uso de carbamazepina, oxcarbazepina, amitriptilina, imipramina, fluoxetina, sertralina, paroxetina, venlafaxina, citalopram e APs, particularmente em pacientes que estejam tomando diuréticos ou com restrição de líquidos. Nessas condições, talvez ocorra SIADH, que faz os pacientes terem diminuição da capacidade de excretar urina diluída. Se isso ocorrer, os fluidos ingeridos são retidos, e o compartimento extracelular aumenta, tornando-se hiposmolar. Também são descritos casos de hiponatremia por intoxicação hídrica em pacientes idosos em uso de altas doses de carbamazepina e naqueles com esquizofrenia que utilizam cronicamente neurolépticos. A hiponatremia ocorre, em geral, nas primeiras semanas de tratamento ou, eventualmente, nos primeiros dias.

Os sintomas habituais são tontura, fadiga, letargia, fraqueza, cefaleia, náuseas e ganho de peso e podem ser seguidos de confusão, convulsões e até morte. Nos exames laboratoriais, verifica-se diminuição do sódio ( $< 130$  mmol/L).

### ▶ MANEJO

- ▶ A substância deve ser suspensa e trocada por outra que não produza esses efeitos, se eles forem muito intensos.
- ▶ Caso tenha havido ingestão excessiva de líquidos, sugerir restrição.
- ▶ Aumentar a ingestão de sal na comida.
- ▶ Em casos mais graves, pode-se fazer infusão IV de solução salina, restrição da ingestão de líquidos e uso de furosemida até a correção da hiponatremia.



## SÍNDROME DE RETIRADA OU DE DESCONTINUAÇÃO

Ver também *Abstinência*.

É um conjunto de sintomas que podem ocorrer após a cessação repentina (ou redução acentuada da dose) de um medicamento antidepressivo quando usado de forma contínua durante pelo menos 1 mês. É comum com o uso de ISRSs, IRSNs (como a venlafaxina) e bupropiona, especialmente quando usados em altas doses. Pode provocar sintomas bastante desconfortáveis, que ocorrem com mais frequência em crianças do que em adultos. Os sintomas geralmente começam em 2 a 4 dias e incluem manifestações sensoriais, somáticas e cognitivo-emocionais específicas, como *flashes* de luz, sensações de choques elétricos, náuseas, hiper-reponsividade a ruídos e luzes. Ansiedade e sentimentos não específicos de temor também podem ser relatados. Os sintomas são aliviados pelo reinício do uso do medicamento (DSM-5).

Após a interrupção abrupta de ADTs, são comuns perturbações do sono (pesadelos, insônia); flutuações do humor (labilidade afetiva, irritabilidade, hipomania); desconforto gástrico (cólicas, diarreia, náusea); ansiedade e agitação; transtornos do movimento (tiques, acatisia, discinesias, parkinsonismo); e arritmias cardíacas. Os sintomas podem ser devidos a um efeito rebote, pela interrupção abrupta do bloqueio colinérgico induzido pelos ADTs, ou a uma alteração no equilíbrio ACh/dopamina (acatisia, parkinsonismo). Já a hipomania pode ser causada por excessiva estimulação colinérgica do sistema límbico. Pode iniciar em 12 a 48 horas após a última dose e durar até 2 semanas. Por isso, a retirada desses fármacos deve ser gradual. Em crianças, esse problema pode ser mais intenso, obrigando, inclusive, a dividir a dose diária total em várias tomadas, para não ocorrer o aparecimento de sintomas durante o dia. Os sintomas ocorrem com mais frequência na descontinuação de venlafaxina e paroxetina, seguidas de citalopram, sertralina, fluvoxamina e, por último, fluoxetina, e estariam relacionados com a diferente meia-vida desses fármacos. A venlafaxina de liberação lenta também está associada à síndrome de retirada.

Não existe ainda explicação convincente para o surgimento dos sintomas de descontinuação. Os autores têm levantado várias hipóteses: súbita redução na disponibilidade de serotonina ante receptores dessensibilizados, levando a súbita

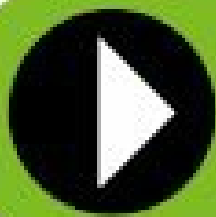
restauração da recaptação de 5-HT, depleção desse neurotransmissor e estado hiposerotérgico.

Sintomas de descontinuação também foram descritos na retirada da clozapina, manifestando-se por diaforese, náuseas, vômitos, rinite, ataxia, inquietude, *delirium* e alucinações, que desapareceram com a retomada do fármaco. Acredita-se que tais sintomas de retirada ocorram devido a um rebote da atividade colinérgica, bloqueada pela potente ação anticolinérgica do fármaco.

## ► MANEJO

- Alertar o paciente para o risco da síndrome caso se esqueça de tomar o medicamento ou caso o interrompa abruptamente: evitar fazer “feriados” do fármaco, especialmente paroxetina, sertralina e venlafaxina.
- A reintrodução do fármaco, em geral, faz desaparecer os sintomas.
- A retirada de antidepressivos deve ser sempre gradual, particularmente os de meia-vida mais curta (paroxetina, sertralina, venlafaxina). A dose sugerida para a redução gradual da paroxetina é de 10 mg/semana, com dose final de 5 a 10 mg; da sertralina, é de 50 mg/semana, com dose final de 25 a 50 mg; e da venlafaxina, de 25 mg/semana, com dose final de 25 a 50 mg. Para fluoxetina, em geral, não há necessidade da redução gradual, e a dose final é de 20 mg.
- Ainda com base em evidências preliminares, sugere-se que a substituição de venlafaxina por desvenlafaxina possa reduzir os sintomas de retirada, uma vez que a última apresenta menor chance de desencadear esses sintomas. Em pacientes com pouca adesão e com predisposição a desenvolver a síndrome de retirada, utilizar fármacos de meia-vida longa (fluoxetina).
- Tranquilizar o paciente de que a síndrome não é um quadro de abstinência, já que não há o desenvolvimento de tolerância, ou de fissura pela substância, e que os antidepressivos, ou mesmo os APs, não produzem dependência.
- Nos casos em que não é possível realizar redução gradual da dose, ou em pacientes muito sensíveis aos sintomas de descontinuação, pode-se utilizar medicações sintomáticas (como paracetamol, ibuprofeno ou um antiemético, p. ex.), com o objetivo de diminuir o desconforto do paciente.





## SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON

É uma síndrome grave, com mortalidade em torno de 10% e extenso comprometimento dermatológico, sob a forma de dermatite esfoliativa. A fisiopatogenia dessa síndrome não está bem estabelecida. Na maior parte dos casos (50-95%), é secundária ao uso de algum fármaco, mais raramente sendo causada por infecções. Entre os psicofármacos, é encontrado risco relativamente alto com o uso de lamotrigina e AVP. É particularmente preocupante com lamotrigina, ocorrendo em 0,1% dos adultos e em 1 a 2% das crianças. O aumento rápido da dose e o uso concomitante com AVP são fatores de risco, mas ela pode ocorrer mesmo na ausência de fator predisponente. Na maioria das vezes, o quadro surge em cerca de 2 a 8 semanas após o início do tratamento. Não há características do *rash* cutâneo que possam predizer a gravidade do quadro; portanto, a lamotrigina deve ser descontinuada ao menor sinal de lesão cutânea. Mesmo após a suspensão do uso, as lesões podem evoluir, com o consequente risco de vida e sequelas, como cicatrizes cutâneas permanentes.

### ▶ MANEJO

- ▶ Fazer a suspensão imediata do fármaco.
- ▶ Solicitar consultoria clínica: o tratamento é hospitalar.
- ▶ O medicamento que desencadeou a síndrome não deve ser reiniciado.
- ▶ Existe risco cruzado entre os anticonvulsivantes aromáticos (fenitoína, carbamazepina, lamotrigina e fenobarbital), e, portanto, todo esse grupo deve ser evitado quando houver indução de Stevens-Johnson por uma dessas substâncias.

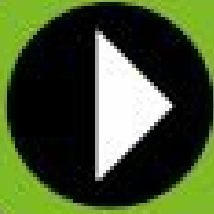


## SÍNDROME DO COELHO

É um ECE raro, decorrente do uso de APs, caracterizado por tremor perioral. Ocorrem movimentos involuntários, ritmados e finos da musculatura da boca, sem o envolvimento da língua. A ocorrência é mais comum com neurolépticos de alta potência, como o haloperidol e a pimozida.

### ▶ MANEJO

Responde ao uso de anticolinérgicos (biperideno, triexifenidil).



## SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Caracteriza-se por alteração na ovulação e hiperandrogenismo. É comum o aparecimento de acne, hirsutismo, alopecia, ganho de peso e irregularidade menstrual. O uso de AVP parece estar associado a maior prevalência de SOP. Existem diversas hipóteses para isso, tais como aumento na síntese de androgênios pelo ovário, influência no GnRH, aumento do peso e da resistência à insulina, influência na indução do citocromo P450 e aumento da síntese e liberação gabaérgica.

### ▶ MANEJO

Apesar da relação entre AVP e SOP, não existe contraindicação absoluta para o uso desse medicamento em mulheres com a doença já previamente diagnosticada, embora a prática mais recomendada seja evitar essa prescrição.



## SÍNDROME EXTRAPIRAMIDAL

A síndrome ou alguns dos sintomas que a caracterizam ocorrem em 50 a 75% dos pacientes que utilizam neurolépticos típicos, podendo manifestar-se de forma aguda ou tardia. Suas manifestações mais comuns na forma aguda são acatisia, distonia e parkinsonismo, e, na forma tardia, acatisia, distonia e discinesia.

A acatisia é uma sensação subjetiva e/ou objetiva de inquietude motora, que inclui sentimento de ansiedade, incapacidade para relaxar e dificuldade de permanecer imóvel. Há necessidade de alternar entre estar sentado ou em pé, neste último caso frequentemente alternando os pés. Para mais informações, ver *Acatisia*.

Distonias e/ou discinesia agudas são contraturas musculares ou movimentos estereotipados de grupos musculares que surgem minutos ou horas depois do início do uso de um neuroléptico. Podem ser fatais, como no caso da distonia de laringe-faringe. São muito frequentes durante o uso de neurolépticos típicos potentes, como haloperidol. Para mais informações, ver *Distonia e Discinesia*.

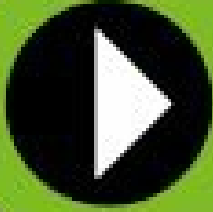
O quadro de discinesia tardia inclui movimentos estereotipados de grupos musculares, periorais, da língua, da cabeça, do tronco ou dos membros, que surgem geralmente depois do uso crônico de altas doses de APs.

No parkinsonismo, o paciente apresenta diminuição dos movimentos dos braços, da expressão e das mímicas faciais, marcha em bloco, com propulsão e retropulsão, rigidez, tremor de extremidades, tremor da língua, hipersalivação, bradicinesia (movimentos lentos), acinesia (ausência de determinados movimentos) e sinal da “roda denteada”. Normalmente, acompanham parkinsonismo mental – indiferença emocional, afeto embotado, anedonia –; parkinsonismo social – apatia, diminuição da energia, falta de iniciativa para atividades sociais –; e parkinsonismo cognitivo – pensamento lento e problemas de concentração.

Deve-se ao bloqueio das vias dopaminérgicas da substância negra e do núcleo caudado, causado pelos APs. Todas as substâncias que tenham alguma ação que leve ao bloqueio ou à diminuição da dopamina na via nigroestriatal podem provocar ECEs. Para mais informações, ver *Parkinsonismo.0*

## ► MANEJO

- Usar APs com bastante cuidado em crianças, idosos e pessoas debilitadas por doença física; dar preferência aos atípicos, quando possível.
- Se os sintomas forem muito intensos (distonia aguda, acatisia), suspender temporariamente o AP. Caso contrário, pode-se mantê-lo associado aos anticolinérgicos (VO, IM ou IV). Doses habituais: biperideno: 2 a 6 mg, VO/dia; 2 a 8 mg, IM ou IV; difenidramina: 50 mg, IM; triexifenidil: 5 a 15 mg/dia. Usar profilaticamente em pacientes com maior risco e, depois de 3 meses, tentar retirá-lo.
- Eventualmente, trocar por um APA (risperidona, olanzapina, clozapina ou outros).<sup>37</sup>
- Deve-se observar com cuidado o uso associado de anticolinérgico e AP potente em pessoas idosas, devido risco de íleo paralítico, hipotensão, retenção urinária e hipertrofia de próstata ou agravamento de glaucoma.
- No caso de discinesia tardia e necessidade do uso de APs, optar pela clozapina.
- Clonazepam (0,5-2 mg/dia) e propranolol (30-90 mg/dia) apresentam evidências de eficácia em acatisia.

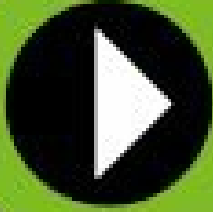


## SÍNDROME NEFRÓTICA

Ocorre por prejuízo à permeabilidade glomerular, permitindo que proteínas sejam excretadas na urina. Manifesta-se por proteinúria sem hematúria, edema, hiperlipidemia e hipoalbuminemia. Pode ocorrer, embora muito raramente, com o uso do lítio.

### ▶ MANEJO

Suspender imediatamente o lítio e solicitar o auxílio de um nefrologista. Os pacientes não devem voltar a usar lítio, que deve ser substituído por outro estabilizador do humor.



## SÍNDROME NEUROLÉPTICA MALIGNA

A SNM é uma reação idiossincrática extremamente grave ao uso de APs. Estão associados também ao seu surgimento – embora com muito menos frequência – outros fármacos antagonistas dopaminérgicos, como a metoclopramida. Além destes, o processo de retirada de agonistas dopaminérgicos, como antiparkinsonianos, também pode desencadear a síndrome. Existe, ainda, um relato de caso implicando a paroxetina como possível causadora de SNM em pacientes portadores de DP.<sup>43</sup>

Caracteriza-se pela tétrade clássica: (a) rigidez muscular; (b) febre; (c) instabilidade autonômica (taquicardia, aumento da PA, taquipneia, sudorese); e (d) alteração do estado mental. O diagnóstico é, basicamente, clínico, mas exames laboratoriais indicam evidências de dano muscular: aumento das transaminases, da aldolase, da desidrogenase láctica e, principalmente, da CPK. Pode haver também leucocitose e, mais raramente, mioglobínúria e IR. É uma reação incomum (0,01-3% dos pacientes em uso de neurolépticos), mas potencialmente fatal (cerca de 20% dos casos).

Alguns fatores de risco têm sido sugeridos para o desenvolvimento da SNM: uso de APs de alta potência, uso parenteral, uso de doses elevadas de medicamento, aumento rápido da dose, desidratação, má nutrição, síndrome cerebral orgânica, alcoolismo e presença de infecções.

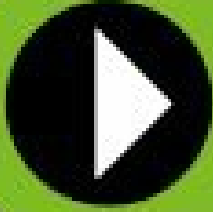
Há associação descrita de casos de SNM com praticamente todos os antagonistas dopaminérgicos, embora APTs de alta potência estejam associados a maior risco em comparação aos agentes de baixa potência e atípicos. Conforme citado anteriormente, a via de administração, a dose total e a velocidade de aumento de dose são variáveis associadas ao risco de surgimento da SNM.

O diagnóstico diferencial deve ser feito em relação a diversas moléstias que afetam o SNC, mas destacam-se os quadros infecciosos, catatonia maligna, *delirium*, hipertermia maligna, síndrome serotoninérgica e ECES como efeitos colaterais benignos.<sup>44</sup>

## ▶ MANEJO

- ▶ Constitui um caso grave, devendo ser tratada preferencialmente em UTI, com monitoramento constante dos sinais vitais e da função renal.
- ▶ Suspender imediatamente o AP e instituir tratamento sintomático (reposição hídrica, antitérmicos, antiparkinsonianos, correção de alterações eletrolíticas).
- ▶ O tratamento constitui-se, basicamente, de manutenção das funções vitais. Podem-se utilizar medicamentos como dantrolene IV (relaxante muscular direto), na dosagem de 1 a 2,5 mg/kg, a cada 6 horas, até o máximo de 10 mg/kg/dia. Bromocriptina, um agonista dopaminérgico (2,5-5 mg, VO, 3 vezes ao dia), e amantadina (100 mg, VO, 3 vezes ao dia) são alternativas. A ECT também tem sido descrita como uma possibilidade de tratamento da SNM. Considerar ECT especialmente em casos refratários ou na presença de catatonia.
- ▶ O tratamento medicamentoso dura de 5 a 10 dias em geral, período no qual se deve monitorar e assegurar as funções respiratória e renal.
- ▶ O risco de recorrência após um primeiro episódio é alto (30%), devendo ser tomados alguns cuidados básicos para evitar a repetição: iniciar lentamente, preferir medicamentos de menor potência, considerar APAs, evitar desidratação e monitorar possíveis sinais de recorrência.



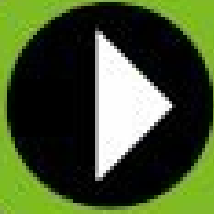


## SÍNDROME NORADRENÉRGICA PRECOCE

Caracteriza-se pelo aumento dos sintomas autonômicos e de ansiedade nos primeiros dias de tratamento, particularmente em pacientes com ataques de pânico. Acredita-se que decorra da estimulação simpática e adrenérgica aguda. Mais comum com ADTs com maior ação noradrenérgica.

### ▶ MANEJO

- ▶ Instruir o paciente a respeito desses sintomas (aumento da ansiedade) que podem ocorrer na primeira semana de tratamento.
- ▶ Iniciar com doses baixas (10-25 mg/dia de imipramina ou clomipramina) em pacientes com TP ou com componente ansioso importante associado a um quadro de depressão; aumentar a dose lentamente.
- ▶ Associar, caso necessário, baixas doses de BZDs, como alprazolam, clonazepam ou diazepam na fase inicial do tratamento.

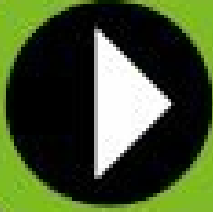


## SÍNDROME OBSESSIVO-COMPULSIVA

Risperidona, aripiprazol, clozapina, olanzapina e quetiapina, entre os APAs, têm sido implicados na produção de novos sintomas obsessivo-compulsivos, especialmente compulsões, assim como na exacerbação de sintomas prévios.<sup>45</sup> Com a risperidona, os sintomas costumam aparecer pouco tempo depois do início de doses acima de 3 mg/dia, com a gravidade dos sintomas piorando diretamente com o aumento da dose. A síndrome é descrita de modo mais frequente com doses mais altas de clozapina. Parece ser produzida por um desequilíbrio serotoninérgico-dopaminérgico no SNC, não se conhecendo ainda os fatores de risco.

### ▶ MANEJO

- ▶ Com o objetivo de evitar tais efeitos, sugere-se o aumento gradual das doses, assim como a menor dose final possível.
- ▶ Considerando que parece ser dose-dependente, às vezes, a redução da dose, se possível, pode ser suficiente.



## SÍNDROME SEROTONÉRGICA

É um aumento da atividade serotoninérgica no SNC, principalmente com hiperestimulação pós-sináptica de receptores 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2A</sub>, cursando com alteração do estado mental, disfunção autonômica e anormalidades neuromusculares. Geralmente é causada por interação de substâncias que aumentam os níveis cerebrais de serotonina (p. ex., ISRS + trazodona), mas também pode resultar de tentativa de suicídio com fármacos serotoninérgicos ou da simples titulação de um ISRS. Os sintomas da síndrome incluem letargia, ataxia, mioclonia, inquietude, sudorese, tremores, confusão, podendo evoluir para hipertermia, hipertonicidade, coagulação intravascular e IR. Para o diagnóstico da síndrome, faz-se necessário o preenchimento de um dos critérios listados a seguir (*Hunter Toxicity Criteria Decision Rules*), além do uso recente de um fármaco serotoninérgico:

- ▶ clônus espontâneo;
- ▶ clônus induzido + agitação ou diaforese;
- ▶ clônus ocular + agitação ou diaforese;
- ▶ tremor + hiper-reflexia;
- ▶ hipertonia + temperatura > 38 graus + clônus ocular ou clônus induzido.

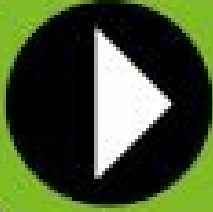
Tais critérios foram criados com o intuito de dar mais especificidade ao diagnóstico, focando nos critérios que são mais específicos da síndrome serotoninérgica, para facilitar a diferenciação de outros estados de toxicidade por medicamentos, como SNM ou *delirium* colinérgico. O risco da síndrome serotoninérgica é maior em pacientes com problemas hepáticos ou em idosos.

### ▶ MANEJO

- ▶ Fazer o diagnóstico da síndrome o mais cedo possível e interromper o ISRS ou outro fármaco que esteja causando o quadro.
- ▶ Levar o paciente a um serviço de emergência para monitoramento e tratamento de suporte, se os sintomas forem proeminentes.
- ▶ Evitar ao máximo a associação de 2 ou mais fármacos com ação serotoninérgica,

especialmente em indivíduos idosos, debilitados ou com comprometimento hepático. Observar se o paciente não está utilizando, em associação, fármacos que possam inibir o CYP450 e interferir no metabolismo hepático dos ISRSs.

- ▶ A atividade antisserotonérgica da ciproheptadina parece ser útil no tratamento dessa condição. Uma série de casos utilizando de 4 a 8 mg VO encontrou resultados positivos para o alívio dos sintomas.
- ▶ Sedação com BZDs pode ser útil em alguns casos.



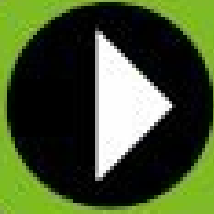
## SINTOMAS DO TRATO URINÁRIO INFERIOR (LUTS/PROSTATISMO)

Sintomas do trato urinário inferior (antigamente conhecidos como prostatismo), também referidos pela sigla em inglês LUTS (*lower urinary tract symptoms*), constituem um quadro decorrente de problemas como hipertrofia prostática, litíase urinária, neoplasias, entre outros. Manifestam-se por retenção urinária, fluxo urinário intermitente e disúria, podendo ocorrer infecção urinária. São mediados por efeito anticolinérgico que leva a contração do esfíncter uretral.

Em homens com mais de 65 anos, especialmente naqueles com história de hipertrofia prostática, deve-se evitar o uso de fármacos com efeito anticolinérgico, como ADTs, APAs de baixa potência (p. ex., clorpromazina) e agentes antiparkinsonianos (p. ex., biperideno). É particularmente contraindicado o uso combinado desses fármacos nesses pacientes. São raros com a clozapina e com a carbamazepina.

### ▶ MANEJO

- ▶ Nos pacientes com história de sintomas do trato urinário inferior, deve-se optar por outras classes de antidepressivos que não os ADTs, como ISRSs ou outros. Se houver necessidade de utilizar APs, preferir os de alta potência (p. ex., haloperidol) ou com poucos efeitos anticolinérgicos.
- ▶ Quando houver maior comprometimento da função urinária, é necessário o acompanhamento de um especialista (urologista).
- ▶ Quando ocorrer apenas leve retenção urinária e não for recomendável a troca de medicamento, pode-se associar o uso de betanecol, 25 a 50 mg, 3 a 4 vezes ao dia.

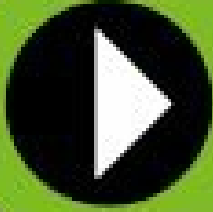


## SOLUÇOS

Soluço é um fenômeno reflexo que se manifesta pela contração súbita e involuntária do diafragma seguida do fechamento involuntário e abrupto da glote, gerando um som característico. Costuma ocorrer após a distensão do estômago provocada pela ingestão de grande quantidade de alimentos, de água gelada, refrigerantes ou pela deglutição de ar. Mudanças bruscas de temperatura, abuso de álcool, ansiedade e estresse também podem provocar o distúrbio. Há relatos de caso de soluços persistentes induzidos por psicofármacos como APs (aripiprazol, risperidona, clozapina) e BZDs.

### ▶ MANEJO

- ▶ Caso o sintoma seja muito intenso e desconfortável, sugere-se a redução da dose ou até mesmo a troca do medicamento.

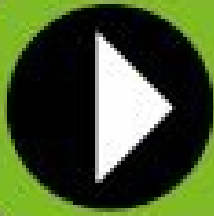


## SONAMBULISMO

É uma parassonia do sono NREM que cursa com tônus muscular preservado. O paciente pode realizar diversas atividades, desde uma simples caminhada até comer, dirigir, conversar e manter relações sexuais. Geralmente, o indivíduo não recorda os eventos ocorridos durante os episódios de sonambulismo. Vários psicofármacos podem causar alterações no sono, como pesadelos e sono agitado, acompanhados, eventualmente, de sonambulismo, entre eles os ADTs, os ISRSs e os IMAOs. Foram relatados casos induzidos pelo zolpidem.

### ▶ MANEJO

- ▶ Evitar ingestão de álcool ou de outros depressores, pois aumentam o risco de parassonias.
- ▶ Se necessário, trocar o fármaco.



## SONHOS BIZARROS

Ver também *Pesadelos*.

Os ADTs, os IMAOs, a clozapina e os ISRSs podem provocar pesadelos e sonhos bizarros. Geralmente essa alteração é benigna e, portanto, não apresenta repercussões adicionais.

### ▶ MANEJO

- ▶ Mudar o horário do medicamento para o turno da manhã.
- ▶ Tentar, se possível, reduzir a dose do fármaco envolvido.
- ▶ Orientar o paciente que se trata de alterações benignas.
- ▶ Se necessário, trocar o fármaco.





## SONO AGITADO

Ver também *Pesadelos*.

Caracteriza-se por contraturas musculares involuntárias e bruscas, muitas vezes acordando o paciente durante a noite. Seu mecanismo é desconhecido. Costuma ocorrer na primeira semana de tratamento e é dose-dependente. Ocorre com o uso de ADTs, especialmente a imipramina, sendo menos comum com IMAOs e ISRSs.

### ▶ MANEJO

- ▶ Mudar o horário do medicamento para o turno da manhã.
- ▶ Tentar reduzir a dose do medicamento, se essa opção for possível.
- ▶ Pode ser usado clonazepam, 0,5 a 2 mg.



## SUDORESE

É um efeito colateral muito comum dos ADTs, dos ISRSs (7-11% dos casos) e da venlafaxina (12%). Muito raramente, pode ocorrer com os BZDs. O mecanismo exato da indução da sudorese é desconhecido. Como a clonidina é eficaz no tratamento da sudorese induzida pelos ADTs, e como o propranolol aumenta a sudorese, supõe-se que a noradrenalina tenha algum papel na sudorese induzida pelos antidepressivos. A clozapina também pode causar esse efeito.

### ▶ MANEJO

- ▶ Se o sintoma for muito intenso ou incômodo, sugere-se a troca de medicamento. Nos casos relacionados à clozapina, pode-se tentar o uso de biperideno (até 6 mg/dia).
- ▶ A benztropina, uma substância anticolinérgica, foi eficaz em combater a sudorese induzida pela venlafaxina, na dose de 0,5 mg, 2 vezes ao dia.



## TAQUICARDIA

Ver também *Arritmias*.

É comum taquicardia em razão dos efeitos anticolinérgicos e do bloqueio  $\alpha_1$ -adrenérgico dos APs (principalmente de baixa potência) e dos ADTs. Em virtude de tais efeitos, podem ocorrer taquicardia sinusal e até quadros graves de taquiarritmias supraventriculares, taquicardias ventriculares e fibrilação, sintomas comuns na superdosagem.

O T<sub>3</sub> pode também provocar taquicardia, assim como a sibutramina. Os antidepressivos ISRSs e IMAOs não costumam causar esse tipo de alteração. No entanto, foi descrita taquicardia supraventricular com o uso de fluoxetina. O lítio pode causar arritmias do tipo disfunção do nodo sinusal (bloqueio e taquicardia) e arritmias ventriculares.

### ▶ MANEJO

- ▶ Reduzir a dose do medicamento em caso de taquicardia sinusal.
- ▶ Em casos mais graves, deve haver suspensão do medicamento e encaminhamento do paciente para avaliação por cardiologista.
- ▶ Considerar que o sintoma pode fazer parte de uma síndrome clínica não relacionada ao uso de psicofármacos; se houver dúvida, encaminhar o paciente ao cardiologista.
- ▶ Pacientes com arritmias ventriculares que englobam desde extrassístoles, taquicardias até fibrilações ventriculares, que não desaparecem com a redução ou suspensão da medicação, devem ser encaminhados ao especialista para avaliação e tratamento adequado ( $\beta$ -bloqueadores, antagonistas do cálcio, antiarrítmicos, etc.).



## TEMPO DE COAGULAÇÃO (ALTERAÇÃO DO)

Diferentes psicofármacos interferem no metabolismo dos anticoagulantes orais e, consequentemente, no tempo de coagulação, aumentando o risco de sangramento. Entre eles, estão alguns ADTs (nortriptilina), os ISRSs, o AVP, o haloperidol e as fenotiazinas. Relatos de caso também apontam para aumento no tempo de protrombina com o uso de varfarina concomitante com trazodona.

A carbamazepina, além de diminuir os efeitos de anticoagulantes orais, por ativação das enzimas hepáticas, pode diminuir, embora raramente, o número de plaquetas, elevando o tempo de coagulação, o que pode provocar púrpuras, petéquias e até sangramentos.

O AVP pode provocar trombocitopenia reversível em cerca de 5% dos casos e disfunção plaquetária. Esses efeitos são dose-relacionados. O risco é maior em idosos, mulheres e na presença de níveis séricos acima de 80 µg/mL.<sup>46</sup>

Existem também os fármacos que, por serem hepatotóxicos, como o AVP e APs fenotiazínicos, podem alterar o tempo de protrombina, alterando, por extensão, o tempo de coagulação. Essa situação é especialmente relevante quando há hepatopatia prévia ao uso dos psicofármacos.

Os ISRSs podem aumentar em 2 vezes o risco de sangramento intestinal devido a disfunção plaquetária e trombocitopenia, particularmente quando combinados com AINEs e anticoagulantes.

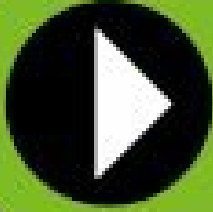
Existe relato de caso de um quadro de púrpura trombocitopênica trombótica induzida por bupropiona<sup>47</sup> e de hemofilia adquirida com o uso de desvenlafaxina.

### ▶ MANEJO

- ▶ Em pacientes que estejam usando anticoagulantes e psicofármacos, deve-se ficar atento para as possíveis alterações nos tempos de protrombina, realizando-se exames de controle com mais frequência ou consultando-se o hematologista.
- ▶ No uso da carbamazepina e do AVP, deve-se ficar atento para a contagem de

plaquetas no hemograma. Esses pacientes devem ter avaliação cuidadosa se forem submetidos a cirurgia.

- ▶ Diminuição das doses de AVP pode ser suficiente para a resolução do quadro.



## TIQUES

Tiques são movimentos motores ou vocalizações súbitos, recorrentes e não ritmados vivenciados como involuntários. Incluem desde sinais triviais, como piscar, tossir, pigarrear, estender as extremidades, girar os ombros, até outros mais complexos, como tocar em pessoas ou objetos. Diversos psicofármacos já foram associados ao aparecimento ou à exacerbação de tiques: metilfenidato, fluoxetina, sertralina, bupropiona, imipramina, lamotrigina e carbamazepina. O mecanismo mais provavelmente ligado a esse efeito é o agonismo dopaminérgico e, no que tange aos anticonvulsivantes, o potencial antiglutamatérgico.

### ▶ MANEJO

- ▶ A recomendação inicial é a suspensão da medicação que possa estar causando o tique.
- ▶ Fármacos usados para o controle de tiques (embora não costumem ser usados quando a etiologia do tique é farmacológica) incluem: clonidina, BZDs e APs (principalmente haloperidol, pimozida e risperidona).



## TIREOIDE (ALTERAÇÕES NA)

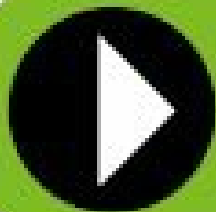
Ver *Hipotireoidismo* e *Hipertireoidismo*.

Os ADTs, os APs fenotiazínicos e sobretudo o lítio podem influenciar o funcionamento da tireoide. Esses efeitos devem-se a interações em diferentes partes da biossíntese hormonal: alteração na captação de iodo pelas células tireoidianas, redução da disponibilidade para a síntese hormonal, inibição da atividade da peroxidase e consequente inibição da síntese de  $T_3$  e  $T_4$  ou aumento da transformação de  $T_4$  em  $T_3$  ou em  $T_4$  livre. Os ADTs interferem, ainda, no eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano via sistemas noradrenérgico e serotoninérgico, podendo, desse modo, diminuir os níveis séricos de  $T_4$  e  $T_3$ , respectivamente. As fenotiazinas podem causar hipotireoidismo autoimune, via produção de anticorpos antitireoglobulina ou antiperoxidase.

Apesar de raro, o lítio pode levar a um quadro de hipertireoidismo. Hipotireoidismo subclínico pode ocorrer com o uso de AVP, principalmente em crianças e adolescentes. A carbamazepina pode diminuir de forma reversível o nível dos hormônios da tireoide.

### ▶ MANEJO

▶ Ver o manejo em *Hipotireoidismo* e *Hipertireoidismo*.



## TONTURAS

As tonturas podem aparecer em consequência da hipotensão ortostática em pacientes que fazem uso de ADTs, tetracíclicos e IMAOs por bloqueio  $\alpha 1$ -adrenérgico. Entre os ADTs, são mais comuns com a amitriptilina e mais raras com a nortriptilina. Os APTs de baixa potência, em especial a clorpromazina, a tioridazina e a risperidona, causam hipotensão postural e, como consequência, tonturas, particularmente em pessoas idosas ou debilitadas. Os BZDs, em geral, por seu efeito sedativo, podem levar a tonturas, ataxia e incoordenação agudas. A carbamazepina pode produzir, como efeito agudo, ataxia e, por extensão, vertigens e tontura.

Obs.: Ficar atento para a possibilidade desse efeito em pacientes que usam dieta hipossódica, restrição líquida, medicamento anti-hipertensivo ou diurético e que apresentam hipotireoidismo, hipofunção suprarrenal e desidratação. Esse efeito colateral é potencialmente perigoso em idosos, podendo levar a quedas e fraturas.

### ▶ MANEJO

Medidas gerais:

- ▶ Orientar o paciente a evitar levantar-se da cama ou da cadeira de forma brusca.
- ▶ Evitar banhos muito quentes e prolongados.

Quando provocadas por um IMAO – além das medidas gerais:

- ▶ Tomar uma xícara de café preto pela manhã.
- ▶ Aumentar a ingestão de sal.
- ▶ Reduzir a dose do fármaco e ingeri-lo em várias tomadas ao longo do dia. Uma vez controlado o sintoma, ir aumentando paulatinamente até atingir os níveis recomendados.

Quando provocadas por um ADT – além das medidas gerais:

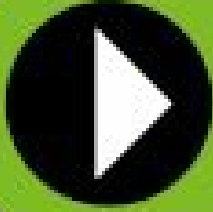
- ▶ Utilizar aminas vasopressoras (uso questionável).
- ▶ Usar cloridrato de etilefrina.

No caso da carbamazepina, deve-se aumentar as doses de forma gradual, para evitar



esse efeito. Um bom esquema é iniciar com 100 mg à noite (1/2 cp de 200 mg) e ir aumentando a dose gradualmente, a cada 2 ou 3 dias. Se mesmo assim ocorrerem tonturas, tenta-se diminuir a dosagem até o desaparecimento do sintoma, e depois inicia-se outra vez, de forma ainda mais lenta. Esse efeito costuma ser transitório e raramente exige a suspensão do fármaco.

Quando provocadas por BZDs com perfil sedativo, preferir usá-los à noite e, se necessário, reduzir a dose inicial.



## TORCICOLO

Ver também *Distonia Aguda*.

É a contração espasmódica e involuntária da musculatura do pescoço. É uma distonia aguda causada pelos APs, especialmente os típicos de alta potência (haloperidol, flufenazina).

### ▶ MANEJO

- ▶ Na crise aguda, e dependendo da intensidade do quadro, utilizar medicamentos com ação antiparkinsoniana, como o biperideno (2 mg, IM ou VO).
- ▶ Pode-se associar ao AP a prometazina (25 mg, VO), que parece aliviar em algum grau esse sintoma.
- ▶ Pode-se optar por um AP de baixa potência (clorpromazina) ou um atípico.



## TOSSE

O uso de alguns psicofármacos pode causar esse sintoma, entre eles os ISRSs. Foi relatado um caso de pneumonia eosinofílica com duloxetina que cursava com tosse. Há evidências de que ADTs e APTs podem precipitar edema pulmonar e, por isso, cursar com tosse. Os APAs também podem causar tosse, sendo os relatos mais comuns com o uso de risperidona. Um estudo recente relatou 3 casos de tosse intratável com o uso de topiramato.

Além disso, é comum a necessidade de ajuste de medicações anti-hipertensivas após o início do uso de alguns antidepressivos. É importante lembrar que anti-hipertensivos IECA, como enalapril e captopril, podem causar tosse seca. Perguntar ao paciente sobre o uso concomitante desses (e de outros) fármacos nos casos de tosse.

## ▶ MANEJO

- ▶ Se o sintoma for muito incômodo, a suspensão do fármaco é necessária. Após a retirada, a melhora é esperada de forma rápida se o medicamento for a causa da tosse.



## TREMORES

Tremores finos de extremidades são efeitos colaterais de praticamente todos os psicofármacos. Uma das grandes dificuldades do clínico é comprovar a associação do tremor com o uso de algum fármaco. Para isso, sugerem-se a exclusão de outras causas médicas para o tremor (como hipertireoidismo e hipoglicemia), o estabelecimento de relação temporal dos sintomas com o início do uso de determinado medicamento, uma relação dose-resposta (aumento de dose implica aumento do tremor, e redução de dose implica redução do tremor) e ausência de progressão temporal do tremor (diferentemente do tremor essencial do Parkinson). O tremor induzido por medicamento, em geral, é simétrico, mas, na presença de parkinsonismo, pode ser unilateral. Mais comumente, os tremores são causados por ADTs mais noradrenérgicos, como imipramina, desipramina e nortriptilina, por ISRSs, por IMAOs e por APs, sobretudo os típicos de alta potência, fazendo parte do parkinsonismo. APAs em altas doses também podem causar tremor.

Da mesma forma, é comum o tremor fino de mãos com o uso do lítio, sendo este provavelmente o tremor induzido por fármacos mais encontrado na prática clínica. Se houver tremores grosseiros, suspeitar de intoxicação em fase inicial. Anticonvulsivantes também estão associados a tremores, em especial o AVP. Os tremores podem ocorrer, ainda, durante a retirada de BZDs, fazendo parte da síndrome de abstinência.

### ▶ MANEJO

- ▶ Suspender o consumo de cafeína, que agrava o sintoma.
- ▶ Quando causados por ADTs, ISRSs, lítio ou AVP, pode-se usar  $\beta$ -bloqueadores, como o propranolol, 10 a 20 mg, 3 vezes ao dia, ou mais seletivos, como o atenolol, ou BZD, como o diazepam, 5 a 10 mg, 2 vezes ao dia.
- ▶ Quando causados por APs, se os tremores forem intensos, reduzir a dose ou usar agentes antiparkinsonianos, do tipo biperideno, ou triexifenidil.
- ▶ Tentar evitar o uso concomitante de fármacos potencialmente causadores de tremores.

Obs.: Se for usado o propranolol, deve-se ficar atento para possíveis interações (o propranolol eleva os níveis séricos de muitos psicofármacos).



## TROMBOCITOPENIA

Ver também *Sangramento*, nesta seção, e *Trombocitopenia*, na seção “Psicofármacos em doenças e problemas físicos”.

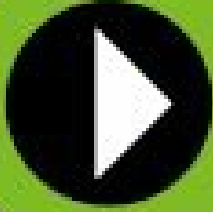
Em raras ocasiões, o uso de carbamazepina pode levar à diminuição do número de plaquetas por destruição imunologicamente mediada, gerando um aumento do tempo de coagulação. Nesses casos, pode ocorrer elevação do tempo de protrombina ou sinais de alteração na coagulação, como púrpuras, petéquias e sangramentos, devendo-se interromper o tratamento. A carbamazepina pode, ainda, diminuir os efeitos dos anticoagulantes orais, acelerando sua degradação pelas enzimas hepáticas. O AVP pode causar trombocitopenia dependente dos níveis séricos,<sup>48</sup> mas raramente leva a complicações no tempo de coagulação, o que, no entanto, poderá ocorrer com pacientes que utilizam doses elevadas.

Diversos outros fármacos podem causar plaquetopenia. Entre eles estão alguns APTs (clorpromazina e tioridazina), atípicos (clozapina, olanzapina, quetiapina e risperidona), BZDs (diazepam e clonazepam), ADTs, tranilcipromina, lítio, pregabalina e lamotrigina. Os ISRSs em geral não alteram a quantidade de plaquetas, mas interferem na agregação plaquetária. Um relato de caso mostrou plaquetopenia associada a sangramento em um paciente sob uso de citalopram,<sup>49</sup> chegando-se à conclusão de que a plaquetopenia pode ser outro motivo para o aumento de sangramento em usuários de ISRSs.

### ▶ MANEJO

- ▶ A trombocitopenia causada pelo AVP é revertida a partir de 1 semana após a suspensão da substância. Em casos leves, a diminuição de dose pode ser suficiente para corrigir a contagem plaquetária. Os valores das plaquetas começaram a subir, normalizando-se algumas semanas depois, e mantêm-se normais com doses menores do fármaco.<sup>48</sup>
- ▶ Os pacientes que utilizam AVP ou carbamazepina devem ter a contagem de plaquetas e o tempo de coagulação verificados antes de um processo cirúrgico.

- ▶ Em usuários de clozapina, quando o número de plaquetas estiver abaixo de 50.000 células/mm<sup>3</sup>, aconselha-se a retirada do fármaco se essa for a provável causa da alteração.
- ▶ A trombocitopenia causada por fármacos em geral é revertida com a retirada do medicamento. Em alguns dias, o nível normal tende a retornar, e o prognóstico costuma ser bom.



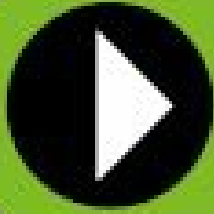
## UNHAS (ALTERAÇÃO DAS)

Os anticonvulsivantes, como a carbamazepina e o AVP, podem causar hiperpigmentação das unhas, onicólise (descolamento das unhas) e onicomadese (desprendimento completo da unha). O lítio pode causar alterações da pigmentação, como coloração amarelada da porção distal, bem como o desprendimento completo das unhas. Foto-onicólise, que é o descolamento do leito ungueal provocado pela exposição solar, um raro efeito adverso das medicações, foi descrito com o uso de olanzapina e aripiprazol. Existe relato de caso de hiperkeratose subungueal associada ao uso de venlafaxina.

### ▶ MANEJO

- ▶ A suspensão do fármaco cessa os referidos efeitos.





## URTICÁRIA

É uma reação alérgica caracterizada por eritema e edema com prurido, com pápulas de formas, tamanhos e localidades variados. É geralmente fugaz, desaparecendo de modo espontâneo após alguns minutos ou podendo durar mais tempo. Quando o processo atinge zonas mais profundas, constitui o angioedema (para mais informações, ver *Angioedema*). Deve-se à liberação de histamina local e pode ocorrer principalmente com o uso de carbamazepina e de ADTs, acontecendo em 2 a 4% dos pacientes nas primeiras 2 semanas de tratamento. Como regra, qualquer psicofármaco pode provocar urticária.

### ▶ MANEJO

- ▶ Pode-se utilizar um agente anti-histamínico sistêmico.
- ▶ Entre os ADTs, tentar um produto que também tenha um efeito anti-histamínico, como a amitriptilina, a doxepina.
- ▶ Se o efeito for persistente e desagradável, pode-se optar por antidepressivos de outra classe.
- ▶ Pode ser tentada, ainda, a reintrodução lenta e gradual do psicofármaco como medida de dessensibilização.



## VERTIGENS

Podem ser um efeito colateral de vários psicofármacos. Na maioria das vezes, a nomenclatura mais apropriada seria tontura, pois não inclui a sensação de rotação presente na vertigem. O sintoma pode, ainda, fazer parte da síndrome de retirada, por suspensão abrupta ou intermitente, de ISRSs e de venlafaxina.

### ▶ MANEJO

- ▶ Reinstituír a terapia com o fármaco em questão se a vertigem for um sintoma de interrupção e fazer retirada gradual, particularmente com as substâncias de meia-vida mais curta.
- ▶ Evitar interrupções por não adesão durante o tratamento.
- ▶ Ao término do tratamento, fazer a retirada gradual do ISRS.



## VIRADA MANÍACA

É uma questão controversa se os quadros maníacos que surgem durante o uso de antidepressivos são, de fato, um episódio maníaco de um TB (transtorno bipolar e transtorno relacionado induzido por substância/medicamento) ou se podem ser considerados simplesmente um efeito adverso do medicamento em uso, em especial quando ocorrem em pacientes sem antecedentes pessoais ou familiares de TB e cessam assim que for retirada a substância.

Todas as classes de antidepressivos, incluindo ADTs, IMAOs ou ISRSs, ou IRSNs, podem provocar virada maníaca quando usados na vigência de um episódio depressivo em pacientes com TB ou para tratar um episódio depressivo em pacientes com história, pessoal ou familiar, de TB. Existem referências, ainda, de que a risperidona e a bupiriona também possam provocar viradas maníacas.

### ▶ MANEJO

- ▶ Em pacientes bipolares, o uso de um antidepressivo em monoterapia está contraindicado e predispõe o paciente a viradas maníacas, ciclagens rápidas e estados mistos de humor.
- ▶ Ficar atento, em todo paciente que estiver utilizando antidepressivos, a sinais como insônia, hiperatividade, irritabilidade excessiva, loquacidade e euforia. Se tais sinais estiverem presentes, suspeitar de que possa estar ocorrendo uma virada maníaca.
- ▶ No tratamento da depressão bipolar, optar pela otimização dos estabilizadores ou pelo uso de quetiapina, que se mostrou eficaz para tratamento agudo de sintomas depressivos e ansiosos no TB. A lamotrigina também tem efeito antidepressivo e não está associada a virada maníaca; no entanto, tem início de ação mais demorado, dificultando o uso em episódios graves, e nem sempre é efetiva.
- ▶ Em pacientes bipolares, em um episódio depressivo refratário às estratégias anteriores, usar o antidepressivo pelo menor tempo e na menor dose eficaz.
- ▶ Entre os antidepressivos, aparentemente, a bupropiona e os IMAOs são os que apresentam menor risco de viradas maníacas, e, entre os ISRSs, parece ser a paroxetina, ainda que alguns estudos deixem dúvidas quanto à metodologia utilizada.

- ▶ Associar sempre, desde o início do uso de antidepressivos em pacientes com TB, um estabilizador do humor ou APA.
- ▶ Se estiverem presentes sintomas psicóticos ou agitação, associar um AP nas primeiras semanas (fase aguda do tratamento).
- ▶ Se houver ansiedade, associar um ansiolítico (fase aguda do tratamento).
- ▶ Se o paciente já estiver usando um estabilizador do humor, ajustar a dosagem e, se necessário, acrescentar uma segunda ou terceira substância.

Para mais informações sobre o tratamento do episódio depressivo em pacientes bipolares, ver também o capítulo *Transtorno Bipolar* na seção “Diretrizes e algoritmos”.



## VISÃO BORRADA

A visão borrada, causada pela ação anticolinérgica de algumas substâncias, deve-se à midríase e à dificuldade de acomodação visual. Geralmente o efeito é dose-dependente.

As substâncias que costumam causá-la são os ADTs com ação anticolinérgica, sendo a amitriptilina a de maior ação, e a nortriptilina, a de menor. A trazodona também causa esse efeito, bem como os IMAOs. Os ISRSs e a bupropiona, em princípio, não causam esse efeito. Eventualmente, também causam visão borrada os APTs de baixa potência (p. ex., clorpromazina, tioridazina). Entre os APAs, a clozapina tem efeitos anticolinérgicos intensos e pode produzir esse efeito colateral, e, em menor grau, a risperidona, a quetiapina, a ziprasidona e o aripiprazol. A carbamazepina também causa alterações visuais, sendo mais comum a diplopia.

### ▶ MANEJO

- ▶ Reduzir a dose ou tentar outro medicamento que não produza esse efeito.
- ▶ Colírio de pilocarpina a 4% – usar com cautela em pacientes com glaucoma, pois pode precipitar ou agravar o glaucoma tanto de ângulo fechado quanto de ângulo aberto.
- ▶ Betanecol, 10 a 30 mg, VO, 3 vezes ao dia (preparado em farmácias de manipulação).



## VÔMITOS

Ver também *Náuseas*.

Todas as substâncias que causam sintomas gastrintestinais, como náuseas, podem produzir vômitos. As substâncias que mais frequentemente podem causar tal sintoma são os ISRSs.

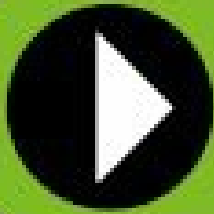


## XEROFTALMIA

Xeroftalmia significa o ressecamento da conjuntiva ocular e pode representar um sinal de toxicidade anticolinérgica capaz de ocorrer com o uso de medicamentos com esse tipo de ação, como os ADTs. Acontece muito raramente com os APTs de baixa potência (clorpromazina) e os agentes antiparkinsonianos (biperideno, triexifenidil).

### ▶ MANEJO

- ▶ Deve-se estar alerta para o fato de que a combinação de 2 ou mais substâncias com ação anticolinérgica aumenta o potencial de toxicidade atropínica, principalmente em pacientes idosos.
- ▶ Se isso ocorrer, deve-se rever a prescrição e optar por um medicamento de outra classe farmacológica.



## ZUMBIDO (OU *TINNITUS*)

É a percepção de som na ausência de uma fonte externa ao organismo que a produza. Pode manifestar-se com um som contínuo ou intermitente, percebido como próximo ou distante em ambos ou somente em um dos ouvidos. É um sintoma associado a várias formas de perda auditiva. É também um efeito colateral raro que ocorre geralmente nas primeiras semanas ou meses de tratamento e não parece ser relacionado à dose. Pode ser induzido pela imipramina, amitriptilina, fluoxetina, venlafaxina, bupropiona, buspirona, trazodona, carbamazepina e AVP, além de poder fazer parte da síndrome de retirada de venlafaxina e sertralina.<sup>50</sup> O mecanismo pelo qual o zumbido é induzido por psicofármacos ainda não é conhecido.

### ▶ MANEJO

- ▶ Até o momento, não há relatos de medicações eficazes para tratar o zumbido causado por medicamentos. Já o zumbido primário (não iatrogênico) pode ser tratado com carbamazepina, fluoxetina e duloxetina.

Caso o sintoma seja muito desconfortável para o paciente, recomenda-se a suspensão do medicamento.



## REFERÊNCIAS

1. Müller H, Seifert F, Maler JM, Kornhuber J, Sperling W. Agomelatine reduces craving in benzodiazepine addicts: a follow-up examination of three patients. *Singapore Med J*. 2012;53(11):e228-30. PMID [23192510]
2. Damásio J, Carvalho S. Drug induced movement disorders: role of antipsychotic drugs. *Acta Med Port*. 2011;24 Suppl 4:915-22. PMID [22863500]
3. Laoutidis ZG, Luckhaus C. 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonists for the treatment of neuroleptic-induced akathisia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(5):823-32. PMID [24286228]
4. Manfredi G, Solfanelli A, Dimitri G, Cuomo I, Sani G, Kotzalidis GD, et al. Risperidone-induced leukopenia: a case report and brief review of literature. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013;35(1):102.e3-6. PMID [22520716]
5. Gopalakrishnan R, Subhalakshmi TP, Kuruvilla A, Jacob KS. Clozapine rechallenge under the cover of Filgrastim. *J Postgrad Med*. 2013;59(1):54-5. PMID [23525060]
6. Wu RR, Jin H, Gao K, Twamley EW, Ou JJ, Shao P, et al. Metformin for treatment of antipsychotic-induced amenorrhea and weight gain in women with first-episode schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2012;169(8):813-21. PMID [22711171]
7. La Torre A, Giupponi G, Duffy DM, Pompili M, Grözinger M, Kapfhammer HP, et al. Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: a critical review. Part III: mood stabilizers and anxiolytic drugs. *Pharmacopsychiatry*. 2014;47(1):1-6. PMID [24222012]
8. Safarinejad MR. Reversal of SSRI-induced female sexual dysfunction by adjunctive bupropion in menstruating women: a double-blind, placebo-controlled and randomized study. *J Psychopharmacol*. 2011;25(3):370-8. PMID [20080928]
9. Safarinejad MR. The effects of the adjunctive bupropion on male sexual dysfunction induced by a selective serotonin reuptake inhibitor: a double-blind placebo-controlled and randomized study. *BJU Int*. 2010;106(6):840-7. PMID [20067456]
10. Dording CM, LaRocca RA, Hails KA, Vitolo OV, Wisniewski SR, Balasubramani GK, et al. The effect of sildenafil on quality of life. *Ann Clin Psychiatry*. 2013;25(1):3-10. PMID [23376864]
11. Lorenz TA, Meston CM. Acute exercise improves physical sexual arousal in women taking antidepressants. *Ann Behav Med*. 2012;43(3):352-61. PMID [22403029]
12. Gören JL, Dinh TA. Psychotropics and sudden cardiac death. *R I Med J*. 2013;96(3):38-41. PMID [23641438]

13. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics*. 2013;54(1):1-13. PMID [23295003]
14. Zivin K, Pfeiffer PN, Bohnert AS, Ganoczy D, Blow FC, Nallamothu BK, et al. Evaluation of the FDA warning against prescribing citalopram at doses exceeding 40 mg. *Am J Psychiatry*. 2013;170(6):642-50. PMID [23640689]
15. Kaufman KR, Podolsky D, Greenman D, Madraswala R. Antidepressant-selective gynecomastia. *Ann Pharmacother*. 2013;47(1):e6. PMID [23324513]
16. Milanlioglu A. Paroxetine-induced severe sleep bruxism successfully treated with buspirone. *Clinics*. 2012;67(2):191-2. PMID [22358247]
17. Murch S, Tran N, Liew D, Petrakis M, Prior D, Castle D. Echocardiographic monitoring for clozapine cardiac toxicity: lessons from real-world experience. *Australas Psychiatry*. 2013;21(3):258-61. PMID [23439546]
18. Nielsen J, Correll CU, Manu P, Kane JM. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided? *J Clin Psychiatry*. 2013;74(6):603-13. PMID [23842012]
19. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord*. 2009;11(3):225-55. PMID [19419382]
20. Kraemer M, Uekermann J, Wiltfang J, Kis B. Methylphenidate-induced psychosis in adult attention deficit/hyperactivity disorder: report of 3 new cases and review of the literature. *Clin Neuropharmacol*. 2010;33(4):204-6. PMID [20571380]
21. Harris E, Eng HY, Kowatch R, Delgado SV, Saldaña SN. Disinhibition as a side effect of treatment with fluvoxamine in pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010;20(4):347-53. PMID [20807074]
22. Sapetti A. Agomelatine: an antidepressant without deterioration of sexual response. *J Sex Marital Ther*. 2012;38(2):190-7. PMID [22390531]
23. Dording CM, Mischoulon D, Shyu I, Alpert JE, Papakostas GI. SAME and sexual functioning. *Eur Psychiatry*. 2012;27(6):451-4. PMID [21398094]
24. Albayrak Y, Ekinçi O. Duloxetine-associated tardive dyskinesia resolved with fluvoxamine: a case report. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(5):723-4. PMID [22926615]
25. Zhang WF, Tan YL, Zhang XY, Chan RC, Wu HR, Zhou DF. Extract of Ginkgo

biloba treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(5):615-21. PMID [20868638]

26. Mentzel CL, Tenback DE, Tijssen MA, Visser-Vandewalle VE, van Harten PN. Efficacy and safety of deep brain stimulation in patients with medication-induced tardive dyskinesia and/or dystonia: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(11):1434-8. PMID [23218160]

27. Gopalakrishnan R, Jacob KS, Kuruvilla A, Vasantharaj B, John JK. Sildenafil in the treatment of antipsychotic-induced erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose, two-way crossover trial. *Am J Psychiatry*. 2006;163(3):494-9. PMID [16513872]

28. Calabrò RS, Bramanti P. Pregabalin-induced severe delayed ejaculation. *Epilepsy Behav*. 2010;19(3):543. PMID [20801724]

29. Nurnberg HG, Hensley PL, Heiman JR, Croft HA, Debattista C, Paine S. Sildenafil treatment of women with antidepressant-associated sexual dysfunction: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300(4):395-404. PMID [18647982]

30. Busche CJ, Slooff CJ, Haddad PM, Karagianis JL. Weight change by baseline BMI from three-year observational data: findings from the Worldwide Schizophrenia Outpatient Health Outcomes Database. *J Psychopharmacol*. 2013;27(4):358-65. PMID [23343595]

31. Jarskog LF, Hamer RM, Catellier DJ, Stewart DD, LaVange L, Ray N, et al. Metformin for weight loss and metabolic control in overweight outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2013;170(9):1032-40. PMID [23846733]

32. Dickson G. Gynecomastia. *Am Fam Physician*. 2012;85(7):716-22. PMID [22534349]

33. Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Rubin RR, Lucas M, et al. Use of antidepressant medication and risk of type 2 diabetes: results from three cohorts of US adults. *Diabetologia*. 2012;55(1):63-72. PMID [21811871]

34. Hussaini SH, Farrington EA. Idiosyncratic drug-induced liver injury: an overview. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(6):673-84. PMID [24073714]

35. Bathia SC, Gupta S, Theesen KA. Breast pain associated with venlafaxine. *J Clin Psychiatry*. 1996;57(9):423. PMID [9746453]

36. Dalakas MC. Toxic and drug-induced myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(8):832-8. PMID [19608783]

37. Meltzer HY, Casey DE, Garver DL, Lasagna L, Marder SR, Masand PS, et al.

Adverse effects of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 12:17-22. PMID [9766615]

38. Tsapakis EM, Gamie Z, Tran GT, Adshead S, Lampard A, Mantalaris A, et al. The adverse skeletal effects of selective serotonin reuptake inhibitors. *Eur Psychiatry*. 2012;27(3):156-69. PMID [21295451]

39. Grünfeld JP, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(5):270-6. PMID [19384328]

40. Compton MT, Miller AH. Priapism associated with conventional and atypical antipsychotic medications: a review. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(5):362-6. PMID [11411819]

41. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):606-15. PMID [18021899]

42. Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, Koyfman S, Salas-Humara C, Bazil CW, et al. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology*. 2007;68(20):1701-9. PMID [17502552]

43. Hamada Y, Miyamoto K, Inatsugi Y, Suzuki H, Kusunoki S. [A case of Parkinson's disease with neuroleptic malignant syndrome induced by paroxetine]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2006;46(8):575-8. PMID [17154040]

44. Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):870-6. PMID [17541044]

45. Alevizos B, Lykouras L, Zervas IM, Christodoulou GN. Risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms: a series of six cases. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(5):461-7. PMID [12352268]

46. Vasudev K, Keown P, Gibb I, McAllister-Williams RH. Hematological effects of valproate in psychiatric patients: what are the risk factors? *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(3):282-5. PMID [20473063]

47. Altintas ND, Izdes S, Yucel S, Suher M, Dilek I. A case of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with bupropion. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51(3):224-7. PMID [23391368]

48. Fawcett RG. Dose-related thrombocytopenia and macrocytic anemia associated with valproate use in bipolar disease. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(3):125. PMID [9108818]

49. Andersohn F, Konzen C, Brönder E, Klimpel A, Garbe E. Citalopram-induced bleeding due to severe thrombocytopenia. *Psychosomatics*. 2009;50(3):297-8. PMID [19567773]

50. Robinson SK, Viirre ES, Stein MB. Antidepressant therapy in tinnitus. *Hear Res.* 2007;226(1-2):221-31. PMID [16973315]

SEÇÃO



# **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

**LUCAS LOVATO**

**DANIELA SPEROTTO**

**MARIANNA DE ABREU COSTA**

**ARISTIDES VOLPATO CORDIOLI**



# ACAMPROSATO

Estudos de inibição *in vitro* sugerem que o acamprosato não inibe *in vivo* o metabolismo mediado pelos citocromos (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4.

## ACAMPROSATO ► ALIMENTOS

A ingestão do acamprosato junto com alimentos diminui sua absorção.

## ACAMPROSATO ► ANTIDEPRESSIVOS

Em relação ao uso concomitante de acamprosato e antidepressivos, houve relatos frequentes tanto de ganho quanto de perda de peso.

## ACAMPROSATO ► NALTREXONA

Os níveis séricos de acamprosato aumentam quando associado a naltrexona.

## ACAMPROSATO ► TETRACICLINAS

O acamprosato diminui a absorção de tetraciclinas.





# ÁCIDO VALPROICO

O sistema hepático CYP 2D6 é responsável por metabolizar o AVP.

## ÁCIDO VALPROICO ► ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Ocorreu toxicidade por AVP em casos de pacientes pediátricos usando altas doses de AAS. Assim, aconselha-se observar sintomas clínicos de toxicidade desse fármaco em pacientes utilizando doses analgésicas de AAS.

## ÁCIDO VALPROICO ► ÁCIDO MEFENÂMICO

O ácido mefenâmico desloca o AVP de sua ligação com a albumina, aumentando sua concentração plasmática.

## ÁCIDO VALPROICO ► ÁLCOOL

O AVP potencializa os efeitos depressores do álcool sobre o SNC.

## ÁCIDO VALPROICO ► AMITRIPTILINA

Os níveis séricos da amitriptilina podem ser aumentados pelo AVP. É prudente monitorar os efeitos adversos dos ADTs, como boca seca, visão turva e retenção urinária. Os ADTs podem reduzir o limiar convulsivo. Por esse motivo, devem ser usados com cuidado em pacientes epiléticos.

Ver também *Ácido Valproico ► Antidepressivos Tricíclicos*.

## ÁCIDO VALPROICO ► ANESTÉSICOS

A associação entre AVP e tiopental pode determinar aumento da ação hipnótica deste último, devido ao deslocamento de sua ligação proteica, aumentando a fração livre. Assim, as doses de tiopental em pacientes psiquiátricos e epiléticos que fazem uso de AVP podem necessitar de redução.

## ÁCIDO VALPROICO ► ANTIÁCIDOS

A coadministração de AVP e hidróxido de alumínio ou de magnésio pode aumentar discretamente os níveis séricos de AVP. Como, em geral, os antiácidos são utilizados

com o intuito de amenizar os efeitos gástricos do AVP, sugere-se que os medicamentos sejam tomados separadamente, com intervalo de 1 hora ou mais.

### ÁCIDO VALPROICO ► ANTICONCEPCIONAIS

Não há interações medicamentosas entre AVP e ACOs combinados, ACOs de progesterona, injeções de medroxiprogesterona ou implantes de levonorgestrel.

### ÁCIDO VALPROICO ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

Os ADTs são utilizados em combinação com AVP sem maiores problemas, embora possa ocorrer pequena elevação dos níveis séricos dos primeiros. Há um relato de caso de elevações importantes dos níveis séricos de nortriptilina e amitriptilina em associação com AVP. Sugere-se monitorar os efeitos adversos do ADT em uso (como boca seca, visão turva e retenção urinária) e reduzir a dose, se necessário. Os ADTs podem diminuir o limiar convulsivo. Dessa forma, devem ser utilizados com cautela em pacientes com epilepsia.

Ver também *Ácido Valproico* ► *Amitriptilina*.

Ver também *Ácido Valproico* ► *Clomipramina*.

Ver também *Ácido Valproico* ► *Nortriptilina*.

### ÁCIDO VALPROICO ► ANTIPSICÓTICOS

A combinação de AVP e APs é usada com frequência no tratamento de quadros maníacos agudos, especialmente em pacientes com sintomas psicóticos, agitação psicomotora ou agressividade intensa. É bem tolerada e parece mais efetiva do que o uso isolado de AVP. Com os APTs, pode ocorrer aumento da sedação e dos ECEs. Há relatos de ocorrência de *delirium* e estupor e da presença de ondas lentas do tipo delta no EEG. Pode ocorrer uma pequena interferência no metabolismo do AVP (inibição competitiva), provocando aumento dos níveis séricos de ambas as substâncias. Se a sedação for muito intensa, é preciso reduzir as doses do AP. Utilizar um antiparkinsoniano, se necessário. Deve-se preferir a associação do AVP com APAs, como a risperidona. Ao que parece, o AVP pode reduzir os níveis séricos de clozapina e olanzapina. A combinação de AVP com olanzapina é capaz de aumentar o risco de dano hepático em crianças. Assim, aconselha-se monitorar os níveis de clozapina e, se a associação for com olanzapina, monitorar enzimas hepáticas a cada 3 a 4 meses no primeiro ano de tratamento e, então, a cada 6 meses, se não forem detectados efeitos adversos.

Ver também *Ácido Valproico* ► *Aripiprazol*.

Ver também *Ácido Valproico* ► *Clorpromazina*.

Ver também *Ácido Valproico* ► *Clozapina*.

Ver também *Ácido Valproico* ► *Haloperidol*.

Ver também *Ácido Valproico* ► *Levomepromazina*.

Ver também *Ácido Valproico* ► *Olanzapina*.

Ver também *Ácido Valproico* ► *Risperidona*.

### **ÁCIDO VALPROICO ► ANTIRRETROVIRAIS**

A adição de AVP a DDI, estavudina ou zalcitabina aumenta o risco de pancreatite. Um número limitado de pacientes HIV-positivos que recebia AVP e AZT teve o *clearance* da AZT diminuído em 38%. Pode ocorrer aumento da concentração de AZT no LCS em pacientes com aids, o que pode ser de muita utilidade. Há um relato de caso de adição de AVP ao tratamento com AZT, lamivudina e abacavir resultando em anemia grave. O mecanismo proposto foi a toxicidade hematológica causada pelo aumento dos níveis séricos da AZT, secundário à inibição de seu metabolismo pelo AVP. Em outro relato de caso, em uma criança que utilizava fenitoína e AVP, ocorreu aumento da frequência e da gravidade das crises convulsivas após iniciado aciclovir. Sugere-se que o mecanismo tenha sido a redução plasmática de ambos os anticonvulsivantes a níveis subterapêuticos.

### **ÁCIDO VALPROICO ► ANTITIREOIDIANOS**

Há relatos de agranulocitose, granulocitopenia e hepatotoxicidade com o uso de antitireoidianos associados a AVP. Recomenda-se evitar a combinação.

### **ÁCIDO VALPROICO ► ARIPIPAZOL**

O AVP pode reduzir em 25% a concentração plasmática máxima do aripiprazol. No entanto, não há necessidade de ajuste de dose. Efeitos depressores centrais e/ou efeitos depressores respiratórios podem ocorrer devido à ação sinérgica de ambos.

Ver também *Ácido Valproico* ► *Antipsicóticos*.

### **ÁCIDO VALPROICO ► BENZODIAZEPÍNICOS**

O uso combinado potencializa os efeitos sedativos dos BZDs. O AVP desloca o diazepam de seu sítio plasmático de ligação proteica e inibe seu metabolismo, aumentando seus efeitos. O clobazam diminui o *clearance* do AVP, devendo-se monitorar pacientes que recebem tal combinação. O uso concomitante de clonazepam e

AVP pode causar crises de ausência. O AVP aumenta os níveis séricos e reduz o *clearance* do lorazepam, provavelmente por reduzir sua glicuronidação hepática. O lorazepam, por sua vez, não afeta as propriedades farmacocinéticas do AVP. Há um relato de casos de 2 pacientes, um com transtorno esquizoafetivo e outro com esquizofrenia, que desenvolveram estupor com a adição de lorazepam (2,5 mg/dia) ao tratamento com AVP (1.000 e 750 mg/dia, respectivamente). Ocorreu reversão do estupor após 24 a 36 horas da administração do lorazepam. Deve-se, contudo, considerar uma alternativa que não o lorazepam.

### **ÁCIDO VALPROICO ► BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO**

O AVP aumenta em até 50% a concentração de nimodipino, podendo representar risco para o paciente. Assim, é aconselhável monitorar o uso simultâneo com cuidado, sendo talvez necessário reduzir a dose do bloqueador do canal de cálcio.

### **ÁCIDO VALPROICO ► BUPROPIONA**

A bupropiona pode aumentar de modo significativo o nível plasmático do AVP. Este, aparentemente, não afeta as concentrações séricas da bupropiona, embora eleve os níveis séricos da hidroxibupropiona, seu metabólito ativo. Assim, aconselha-se monitorar sinais de toxicidade de ambos.

### **ÁCIDO VALPROICO ► CARBAMAZEPINA**

A combinação de AVP com carbamazepina é efetiva, bem tolerada e muito utilizada na mania refratária. Há um sinergismo comprovado do efeito anticonvulsivante de ambas as substâncias. No entanto, a carbamazepina reduz os níveis séricos de AVP pela indução do seu metabolismo. O AVP, por sua vez, aumenta os níveis séricos da carbamazepina livre, deslocando-a de sua ligação com as proteínas plasmáticas ou inibindo sua metabolização. O resultado depende da interação que prevalecer. O uso combinado eleva a concentração do metabólito ativo da carbamazepina, aumentando o risco de toxicidade no SNC, que pode se manifestar sob a forma de ataxia, letargia e náuseas. Também pode ocorrer perda do controle das crises convulsivas, devido à diminuição da concentração plasmática do AVP. É importante o monitoramento sérico e ajustes de doses, se necessário. Em caso de descontinuação de um dos fármacos, realiza-se a checagem dos níveis séricos do agente que permanecer em uso. Há o relato de um paciente que apresentou aumento importante da concentração sérica de AVP após a retirada da carbamazepina, levando ao desenvolvimento de pancreatite. Ainda, é provável que o uso simultâneo dessas substâncias aumente as chances de toxicidade induzida pelo AVP.

### ÁCIDO VALPROICO ► CARBAPENÊMICOS

Antibióticos da classe dos carbapenêmicos parecem diminuir de forma significativa a concentração sérica do AVP.

### ÁCIDO VALPROICO ► CARBIMAZOL

Há relatos de agranulocitose, granulocitopenia e hepatotoxicidade com o uso de carbimazol associado a AVP. Recomenda-se evitar a combinação.

### ÁCIDO VALPROICO ► CARVÃO ATIVADO

O uso regular de carvão ativado deve ser evitado, por diminuir a absorção do AVP, reduzindo sua eficácia.

### ÁCIDO VALPROICO ► CIMETIDINA

A cimetidina pode reduzir o *clearance* e prolonga a meia-vida do AVP. No entanto, as informações do fabricante referem não haver interação entre ambos.

### ÁCIDO VALPROICO ► CLOMIPRAMINA

Níveis elevados de clomipramina em pacientes utilizando AVP podem ser responsáveis pelo surgimento de um quadro epilético.

Ver também *Ácido Valproico* ► *Antidepressivos Tricíclicos*.

### ÁCIDO VALPROICO ► CLORPROMAZINA

A combinação costuma ser bem tolerada. Porém, a clorpromazina pode diminuir o *clearance* do AVP, resultando em aumento do nível sérico e da toxicidade deste. Além disso, casos de nefrotoxicidade grave foram descritos com a combinação. Deve-se ficar atento para os níveis séricos do AVP, além de orientar os pacientes a relatar a ocorrência de ECEs, náuseas, vômitos, fadiga, ataxia ou confusão. Há relatos, ainda, da ocorrência de *delirium* e estupor e de ondas lentas do tipo delta no EEG.

Ver também *Ácido Valproico* ► *Antipsicóticos*.

### ÁCIDO VALPROICO ► CLOZAPINA

O AVP pode ser utilizado em combinação com a clozapina para prevenir convulsões quando forem administradas doses elevadas desta última. Essa associação também tem sido administrada a pacientes com esquizofrenia ou TB refratários. É considerado o anticonvulsivante mais seguro para associar com a clozapina se houver risco de convulsões. Estudos indicam que o AVP eleva os níveis séricos da clozapina e de seus metabólitos. Há um relato de caso referindo sedação, estado confusional, disartria e

tremores com essa associação. Também são encontrados relatos de aumento do risco de agranulocitose. Em contrapartida, um relato referiu que os níveis séricos da clozapina diminuíram após a introdução de AVP. No entanto, segundo as informações do fabricante, não se observam interações medicamentosas na associação entre AVP e clozapina.

Ver também *Ácido Valproico* ► *Antipsicóticos*.

### **ÁCIDO VALPROICO ► DAPSONA**

Há relatos de agranulocitose, granulocitopenia e hepatotoxicidade com o uso associado de dapsona e AVP, devendo-se evitar tal associação.

### **ÁCIDO VALPROICO ► DIGOXINA**

A digoxina e o AVP ligam-se fortemente à albumina plasmática. Quando presentes de forma simultânea no sangue, essas substâncias competem pelos sítios de ligação. Observa-se aumento significativo da concentração de digoxina livre quando a associação ocorre no sangue em concentrações normais e diminuição da digoxina livre quando ocorre no sangue urêmico.

### **ÁCIDO VALPROICO ► ELETROCONVULSOTERAPIA**

Ver *Eletroconvulsoterapia* ► *Ácido Valproico*.

### **ÁCIDO VALPROICO ► ERITROMICINA**

Há um caso relatado de aumento dos níveis de AVP após o início do tratamento com eritromicina, resultando em toxicidade do SNC.

### **ÁCIDO VALPROICO ► ERTAPENÊM**

Parece que o ertapeném age de forma similar a outros medicamentos do tipo carbapenêmico e reduz de forma rápida e significativa as quantidades séricas de AVP. Assim, é prudente monitorar os níveis séricos de AVP em qualquer paciente recebendo antibióticos da classe dos carbapenêmicos.

### **ÁCIDO VALPROICO ► ESCITALOPRAM**

Ver *Escitalopram* ► *Ácido Valproico*.

### **ÁCIDO VALPROICO ► ETOSSUXIMIDA**

A administração conjunta de AVP e etossuximida pode determinar aumento dos níveis séricos desta última. A interação ocorre pela exibição da degradação hepática da etossuximida, devendo-se ficar atento para uma possível toxicidade por etossuximida.

Se possível, utilizar outra combinação de anticonvulsivantes ou doses menores dessa substância. Estudos recentes demonstram que a etossuximida também diminui os níveis séricos de AVP, sendo o mecanismo dessa interação desconhecido. Assim, pacientes em uso da associação devem ter os níveis séricos de ambos os fármacos monitorados.

### **ÁCIDO VALPROICO ► FELBAMATO**

O felbamato reduz o *clearance* do AVP por inibição da oxidação, aumentando sua concentração plasmática e toxicidade. A introdução do felbamato deve ser lenta em pacientes que estejam em tratamento com AVP. Nos casos em que for necessária uma introdução rápida desse agente, a dose de AVP deverá ser previamente reduzida.

### **ÁCIDO VALPROICO ► FENITOÍNA**

O AVP tem sido associado à diminuição da concentração de fenitoína plasmática e ao aumento da concentração de fenitoína livre, o que pode aumentar a toxicidade desta. A fenitoína, por sua vez, é capaz de aumentar o metabolismo hepático do AVP e, assim, diminuir os níveis séricos e os efeitos terapêuticos dele. Os níveis séricos de ambos devem ser monitorados, e as doses devem ser ajustadas, quando necessário. Já foram relatados casos de diminuição da concentração de fenitoína, com perda do controle das crises convulsivas. Há o relato de um homem de 66 anos com epilepsia generalizada idiopática que desenvolveu estado de pequeno mal epilético com duração de 6 semanas. Nesse caso, quando a fenitoína foi descontinuada, os níveis séricos de AVP aumentaram, e o paciente melhorou de modo progressivo.

### **ÁCIDO VALPROICO ► FENOBARBITAL**

O AVP inibe o metabolismo do fenobarbital pela inibição dos processos hepáticos oxidativos e de conjugação desse fármaco, elevando seus níveis séricos, aumentando sua sedação e sua toxicidade. O fenobarbital, por sua vez, pode aumentar o *clearance* do AVP, diminuindo seus níveis séricos. Há relatos de grave depressão do SNC, mesmo sem níveis elevados de fenobarbital ou AVP. Todos os pacientes em uso da associação devem ser monitorados neurologicamente para sinais de intoxicação. Os níveis séricos de fenobarbital e de AVP devem ser verificados, e as doses ajustadas conforme necessário.

### **ÁCIDO VALPROICO ► FENOPROFENO**

O fenoprofeno desloca o AVP de sua ligação com a albumina, aumentando sua concentração plasmática.

### **ÁCIDO VALPROICO ► FLUOXETINA**

Existe um relato de caso em que a fluoxetina teria sido responsável pelo aumento da ordem de 50% nos níveis séricos de AVP, sem ocorrerem efeitos adversos. Fármacos que inibem o CYP P450, como a fluoxetina, têm pouco efeito sobre o *clearance* do AVP, porque a oxidação mediada pelo CYP P450 é mínima se comparada à glicuronidação e à  $\beta$ -oxidação desse fármaco. É possível que uma interação semelhante ocorra com a paroxetina.

#### **ÁCIDO VALPROICO ► FLUVOXAMINA**

Há risco aumentado de SIADH, hiponatremia e outros efeitos colaterais. Existem relatos de aumento dos níveis séricos da fluvoxamina com o uso associado de AVP. Deve-se monitorar a associação.

#### **ÁCIDO VALPROICO ► GABAPENTINA**

Nenhum parâmetro farmacocinético foi modificado com a associação de ambos os fármacos.

#### **ÁCIDO VALPROICO ► GUANFACINA**

A coadministração de guanfacina e AVP pode resultar em aumento das concentrações de AVP. O mecanismo dessa interação é desconhecido, embora ambos sejam metabolizados por glicuronidação, possivelmente resultando na inibição competitiva. Durante a coadministração dos fármacos, é preciso monitorar os pacientes para o potencial aditivo de efeitos no SNC e ter em consideração a monitoração das concentrações séricas de AVP. Ajustes de dose podem ser indicados.

#### **ÁCIDO VALPROICO ► HALOPERIDOL**

A administração de haloperidol a pacientes com esquizofrenia em uso de AVP parece não alterar os níveis séricos deste último medicamento.

Ver também *Ácido Valproico* ► *Antipsicóticos*.

#### **ÁCIDO VALPROICO ► IMIPENÉM**

Um relato de caso descreveu queda acentuada dos níveis de AVP após o uso de imipeném, sendo prudente monitorar os níveis séricos deste.

#### **ÁCIDO VALPROICO ► LAMOTRIGINA**

A associação aumenta o risco de *rash* cutâneo (potencialmente fatal) induzido pela lamotrigina, já que sua concentração sérica é dobrada pelo AVP. A incidência dessa condição é maior em pacientes pediátricos. Foram relatados 2 casos, em crianças, de coagulação intravascular disseminada e disfunção de múltiplos órgãos após adição da



lamotrigina ao tratamento com AVP. A lamotrigina parece reduzir em 25% os níveis séricos de AVP. Os níveis séricos deste podem estar diminuídos nas 3 primeiras semanas da coadministração. O AVP inibe a glicuronidação da lamotrigina, resultando em uma depuração reduzida em 20% e em um aumento da meia-vida de 29 para 59 horas, de modo que as doses iniciais de lamotrigina devem ser a metade das habituais quando em administração conjunta com esse fármaco. No entanto, parece haver uma interação sinérgica entre ambos. Uma porção considerável de pacientes que não responde a AVP e a lamotrigina separadamente melhora quando ambos são coadministrados.

### **ÁCIDO VALPROICO ► LEVOMEPRIMAZINA**

Ocorre aumento nos níveis plasmáticos de ambas as substâncias com a associação.

Ver também *Ácido Valproico ► Antipsicóticos*.

### **ÁCIDO VALPROICO ► LEVOMILNACIPRANO**

Potencializa-se o efeito antiagregante plaquetário. Aumenta-se o risco de SIADH e hiponatremia.

### **ÁCIDO VALPROICO ► LÍTIO**

A combinação de lítio com AVP pode melhorar a resposta terapêutica de pacientes com TB refratário. A interação induz diminuição nos níveis séricos de AVP e aumento na concentração de lítio, podendo a associação ser feita com segurança. Pode ocorrer aumento do tremor.

### **ÁCIDO VALPROICO ► MEROPENÉM**

O meropeném reduz de forma drástica e rápida os níveis de AVP. Recomenda-se monitoramento dos níveis séricos.

### **ÁCIDO VALPROICO ► METADONA**

Essa combinação pode aumentar efeitos colaterais como tontura e dificuldade de concentração.

### **ÁCIDO VALPROICO ► METILFENIDATO**

Foi referido o caso de uma criança que apresentou bruxismo e discinesia após o uso associado dessas substâncias.

### **ÁCIDO VALPROICO ► METIMAZOL**

Há relatos de agranulocitose, granulocitopenia e hepatotoxicidade com o uso associado.

### ÁCIDO VALPROICO ► NORTRIPTILINA

Os níveis séricos de nortriptilina podem ser elevados pelo AVP. É prudente monitorar os efeitos adversos do ADT (como boca seca, visão turva e retenção urinária) e reduzir a dose deste, se necessário. Os ADTs podem diminuir o limiar convulsivo. Por esse motivo, devem ser usados com cuidado em pacientes epiléticos.

Ver também *Ácido Valproico* ► *Antidepressivos Tricíclicos*.

### ÁCIDO VALPROICO ► OLANZAPINA

A administração concomitante de olanzapina e AVP pode potencializar o risco de hepatotoxicidade. O exato mecanismo de interação é desconhecido. A combinação desses dois medicamentos pode provocar elevações maiores das enzimas hepáticas. Recomenda-se monitorar testes de função hepática a cada 3 a 4 meses durante o primeiro ano de tratamento; se não houver aumento significativo ou ganho de peso, sugere-se considerar monitoramento mínimo a cada 6 meses. Os pacientes devem ser instruídos a avisar seu médico se houver sinais ou sintomas de hepatotoxicidade, como febre, *rash* cutâneo, anorexia, náuseas, vômitos, fadiga, dor em quadrante superior direito do abdome, urina escura e icterícia.

Ver também *Ácido Valproico* ► *Antipsicóticos*.

### ÁCIDO VALPROICO ► OXCARBAZEPINA

A administração de oxcarbazepina com outros anticonvulsivantes, como AVP ou carbamazepina, não provoca alterações de seus níveis séricos, a menos que a oxcarbazepina substitua a carbamazepina no esquema politerapêutico. Há, entretanto, um relato no qual a troca da terapia com AVP e carbamazepina para AVP e oxcarbazepina provocou aumento dos níveis de AVP, levando ao desenvolvimento de efeitos adversos.

### ÁCIDO VALPROICO ► PRIMIDONA

A metabolização da primidona resulta em um barbitúrico, podendo envolver uma interação similar à do AVP com o fenobarbital.

### ÁCIDO VALPROICO ► PROPILTIOURACILA

Há relatos de agranulocitose, granulocitopenia e hepatotoxicidade com o uso de propiltiouracila associado a AVP. Recomenda-se evitar essa combinação.

### ÁCIDO VALPROICO ► PROPRANOLOL

O propranolol é usado para reduzir os tremores causados pelo AVP. O propranolol

parece não interferir no metabolismo do AVP.

### **ÁCIDO VALPROICO ► QUIMIOTERÁPICOS**

Ainda que não esteja livre de interações, em geral, o AVP é o medicamento de primeira escolha para pacientes que necessitem de anticonvulsivantes na vigência de tratamento quimioterápico. A inibição do metabolismo das nitrosureias ou de etoposídeos pelo AVP pode levar à toxicidade dos quimioterápicos. É possível haver dificuldade no controle das crises convulsivas com a associação de AVP e metotrexato.

### **ÁCIDO VALPROICO ► RIFAMPICINA**

A administração de dose única de AVP a pacientes em uso de rifampicina pode aumentar o *clearance* do AVP, podendo haver necessidade de ajuste da dose de AVP.

### **ÁCIDO VALPROICO ► RISPERIDONA**

Há aumento dos níveis séricos da risperidona por inibição de enzimas hepáticas.

Ver também *Ácido Valproico ► Antipsicóticos*.

### **ÁCIDO VALPROICO ► TIAGABINA**

A tiagabina causa redução de 10% nos níveis de AVP, e este aumenta os níveis de tiagabina livre em 40%.

### **ÁCIDO VALPROICO ► TIONAMIDAS**

Há relatos de agranulocitose, granulocitopenia e hepatotoxicidade com o uso de tionamidas associadas a AVP, devendo-se evitar tal combinação.

### **ÁCIDO VALPROICO ► TOPIRAMATO**

O topiramato aumenta o *clearance* do AVP, diminuindo seu nível sérico, ao passo que este aumenta em até 15% o nível sérico do topiramato, sem efeitos clínicos significativos. Quando o topiramato é combinado com outros antiepiléticos, os efeitos adversos mais comuns são sonolência, tontura, ataxia, retardo psicomotor e fala hesitante.

### **ÁCIDO VALPROICO ► TRANILCIPROMINA**

O AVP pode potencializar os efeitos da tranilcipromina, por elevar seus níveis séricos, assim como pode aumentar o risco de efeitos adversos.

### **ÁCIDO VALPROICO ► VARFARINA**

O AVP pode afetar o tempo de coagulação, potencializando os efeitos da varfarina e de

outros anticoagulantes. Além disso, também desloca a varfarina de seus sítios de ligação proteica. Testes de coagulação devem ser realizados quando a associação for utilizada. A varfarina, por sua vez, diminui o nível sérico do AVP. Quando for retirada, pode ocorrer aumento do AVP, devendo-se estar atento a sinais de toxicidade. No caso de retirada do AVP, esta deve ser realizada lentamente.

#### **ÁCIDO VALPROICO ► VENLAFAXINA**

Deve-se monitorar o sódio, pois a associação pode elevar o risco de SIADH e hiponatremia.

#### **ÁCIDO VALPROICO ► VILAZODONA**

A combinação pode aumentar o risco de SIADH e hiponatremia.

#### **ÁCIDO VALPROICO ► ZIDOVUDINA**

Ver *Ácido Valproico* ► *Antirretrovirais*.

#### **ÁCIDO VALPROICO ► ZOLPIDEM**

Um relato de caso de provável interação entre AVP e zolpidem referiu a ocorrência de sonambulismo.



# ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3

Os ácidos graxos livres e conjugados com albumina são capazes de inibir a atividade do CYP P450, com inibição inferior a 30% da atividade de CYP 2A6, 2C9, 2C19 2D6, 2E1 e 3A e de 32% para CYP 1A2, sem repercussão clínica aparentemente significativa na interação medicamentosa decorrente dessa inibição.

## ÔMEGA-3 ► ÁLCOOL

O álcool pode causar aumento de triglicerídeos, antagonizando a ação do ômega-3.

## ÔMEGA-3 ► ANTICOAGULANTES

Como o ômega-3 tem potencial para aumentar o tempo de sangramento, pode haver aumento da efetividade dos anticoagulantes.

## ÔMEGA-3 ► ANTIDIABÉTICOS

O ômega-3 pode aumentar as taxas de glicemia de jejum quando utilizado juntamente com medicações para diabetes, com metformina ou insulina.

## ÔMEGA-3 ► BETABLOQUEADORES

A associação pode antagonizar os efeitos anti-hiperlipidêmicos do ômega-3 (efeitos antagonistas).

## ÔMEGA-3 ► DIURÉTICOS TIAZÍDICOS

A associação pode antagonizar os efeitos anti-hiperlipidêmicos do ômega-3 (efeitos antagonistas).

## ÔMEGA-3 ► ESTRÓGENOS

A associação pode antagonizar os efeitos anti-hiperlipidêmicos do ômega-3 (efeitos antagonistas).



# AGOMELATINA

A agomelatina é metabolizada pelo CYP 1A2 (90%) e pelo CYP 2C9/19 (10%). Sua coadministração com inibidores potentes do CYP 1A2 é contraindicada (p. ex., fluvoxamina, ciprofloxacino). Deve-se também ter cuidado ao associá-la com inibidores moderados desse mesmo CYP.

## **AGOMELATINA ► ÁLCOOL**

Não é aconselhável a combinação de agomelatina com álcool, pelo risco de aumento da hepatotoxicidade.

## **AGOMELATINA ► ANTIDEPRESSIVOS**

A associação entre agomelatina e outros antidepressivos, como ISRSs, IRSNs e/ou bupropiona, no tratamento da depressão resistente possivelmente seja uma opção no futuro. No entanto, ainda não existem estudos que avaliem tais combinações.

Ver *Agomelatina* ► *Fluvoxamina*.

## **AGOMELATINA ► CIPROFLOXACINO**

A associação é contraindicada pelo fato de o ciprofloxacino ser um inibidor potente do CYP 1A2, o que pode elevar a agomelatina a níveis tóxicos.

## **AGOMELATINA ► ELETROCONVULSOTERAPIA**

Não há experiência na associação entre ECT e agomelatina. Estudos com animais não mostraram propriedades pró-convulsivantes dessa substância. Assim, consequências clínicas dessa combinação parecem improváveis.

## **AGOMELATINA ► ESTRÓGENOS**

Estrógenos são inibidores moderados do CYP 1A2. A associação pode resultar em aumento da exposição à agomelatina. Mesmo não tendo havido nenhum sinal específico de risco de segurança em 800 pacientes tratados com a associação de estrógenos e agomelatina, deve-se ter cuidado na prescrição dessa substância associada com inibidores moderados do CYP 1A2.

### **AGOMELATINA ► FLUVOXAMINA**

A associação é contraindicada, devido ao fato de a fluvoxamina ser um inibidor potente do CYP 1A2, o que pode elevar a agomelatina a níveis tóxicos (pode aumentar seu nível sérico em até 60%).

### **AGOMELATINA ► PROPRANOLOL**

Deve-se ter cuidado na prescrição de agomelatina com inibidores moderados do CYP 1A2.



# ALOPURINOL

O alopurinol é metabolizado quase por completo no fígado pelo CYP P450 e é eliminado por via renal. O principal metabólito do alopurinol é o oxipurinol.

## ALOPURINOL ► ÁLCOOL

A associação entre alopurinol e álcool pode levar a aumento nas concentrações de ácido úrico, ocasionando redução da ação do alopurinol.

## ALOPURINOL ► ALIMENTOS

Os pacientes que fazem uso de alopurinol devem ser instruídos a não reduzir a dieta proteica rapidamente, devido ao risco de toxicidade em razão do aumento da reabsorção renal tubular de oxipurinol, metabólito ativo do alopurinol. Recomenda-se que pacientes utilizando alopurinol evitem alimentos com alto teor de purina, como anchova ou sardinha.

## ALOPURINOL ► AMOXICILINA/AMPICILINA

Foi relatado aumento na ocorrência de *rash* cutâneo em pacientes recebendo alopurinol concomitantemente a amoxicilina ou ampicilina. Não foi esclarecida a causa dessa reação. Recomenda-se, por esse motivo, que seja utilizada uma alternativa à amoxicilina ou à ampicilina em pacientes recebendo alopurinol.

## ALOPURINOL ► ANTICOAGULANTES CUMARÍNICOS

Não há evidências de que a interação entre o alopurinol e os cumarínicos tenha repercussões clinicamente significativas. Porém, pacientes recebendo anticoagulantes cumarínicos e que utilizem alopurinol devem ser monitorados com cuidado, já que o alopurinol pode inibir a biotransformação enzimática dos anticoagulantes cumarínicos.

## ALOPURINOL ► ANTINEOPLÁSICOS (CICLOFOSFAMIDA, DOXORRUBICINA, BLEOMICINA, PROCARBAZINA, MECCLORETAMINA)

Foi relatado aumento da supressão da medula óssea pela ciclofosfamida e por outros agentes citotóxicos nos pacientes com neoplasia que utilizavam alopurinol. No entanto, o alopurinol não pareceu aumentar a reação tóxica desses agentes citotóxicos em outro



estudo.

#### **ALOPURINOL ► AZATIOPRINA**

A azatioprina é metabolizada para 6-mercaptopurina, que é inativada pela ação da enzima xantina-oxidase. Quando a azatioprina ou a 6-mercaptopurina são administradas com o alopurinol, deve ser utilizado um quarto da dose habitual desses citostáticos, tendo em vista que a inibição da xantina-oxidase prolongará a atividade desses agentes.

#### **ALOPURINOL ► BLEOMICINA**

Ver *Alopurinol* ► *Antineoplásicos*.

#### **ALOPURINOL ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Alopurinol*.

#### **ALOPURINOL ► CICLOFOSFAMIDA**

Ver *Alopurinol* ► *Antineoplásicos*.

#### **ALOPURINOL ► CICLOSPORINA**

Relatos sugerem que a concentração plasmática da ciclosporina pode ser aumentada durante o tratamento conjunto com alopurinol, causando maior toxicidade por ciclosporina.

#### **ALOPURINOL ► CLORPROPAMIDA**

Na associação de alopurinol com clorpropamida, pode haver aumento no risco da atividade hipoglicêmica da clorpropamida em pacientes com função renal insuficiente, pois esses fármacos podem competir pela excreção no túbulo renal.

#### **ALOPURINOL ► DIURÉTICOS TIAZÍDICOS**

Os diuréticos tiazídicos podem aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade (*rash*, vasculite, hepatite, eosinofilia, comprometimento renal progressivo) em pacientes usando alopurinol.

#### **ALOPURINOL ► DOXORRUBICINA**

Ver *Alopurinol* ► *Antineoplásicos*.

#### **ALOPURINOL ► FENITOÍNA**

O alopurinol pode inibir a oxidação hepática da fenitoína e aumentar seus níveis séricos, mas a importância clínica dessa interação não foi devidamente demonstrada.

### **ALOPURINOL ► FUROSEMIDA**

A furosemida pode elevar os níveis de urato sérico e atenuar o efeito hipouricêmico do alopurinol.

### **ALOPURINOL ► INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA**

A coadministração de alopurinol com IECAs tem sido associada a risco aumentado de reações graves de hipersensibilidade, neutropenia, agranulocitose e infecções.

### **ALOPURINOL ► MECLORETAMINA**

Ver *Alopurinol* ► *Antineoplásicos*.

### **ALOPURINOL ► PENICILINAS**

A incidência de *rash* em pessoas usando ampicilina ou amoxicilina é aumentada pelo alopurinol.

### **ALOPURINOL ► PROBENECIDA**

A probenecida aumenta o efeito hipouricêmico do alopurinol.

### **ALOPURINOL ► PROCARBAZINA**

Ver *Alopurinol* ► *Antineoplásicos*.

### **ALOPURINOL ► SALICILATOS**

O oxipurinol, o principal metabólito do alopurinol, é, por si só, terapeuticamente ativo, sendo excretado pelos rins de modo semelhante ao urato. Assim, substâncias com atividade uricosúrica, tais como a probenecida, ou altas doses de salicilato, podem acelerar a excreção de oxipurinol.

### **ALOPURINOL ► TEOFILINA**

O alopurinol inibe o metabolismo da teofilina. O mecanismo de interação pode ser explicado pelo envolvimento da enzima xantina-oxidase na biotransformação da teofilina. Assim, os níveis de teofilina devem ser controlados em pacientes que estejam iniciando ou aumentando as doses de alopurinol.

### **ALOPURINOL ► VIDARABINA**

A meia-vida plasmática da vidarabina é aumentada na presença do alopurinol. Com a utilização conjunta dos 2 medicamentos, deve-se estar atento à ocorrência de possíveis efeitos tóxicos.



# AMANTADINA

A amantadina é excretada de forma inalterada na urina. Medicamentos que alteram a função renal podem, como consequência, aumentar os níveis séricos de amantadina e causar efeitos colaterais decorrentes do aumento de sua concentração.

## **AMANTADINA ► ÁLCOOL**

Essa associação pode provocar tonturas, confusão, hipotensão ortostática e outros efeitos no SNC.

## **AMANTADINA ► ANTICOLINÉRGICOS**

A amantadina pode potencializar a eficácia terapêutica e a toxicidade de anticolinérgicos. Esses medicamentos também podem elevar a concentração plasmática da amantadina.

## **AMANTADINA ► BUPROPIONA**

Essa associação pode provocar maior incidência de efeitos adversos de ambos os fármacos por meio do sinergismo dopaminérgico.

## **AMANTADINA ► GLICOPIRRROLATO**

A amantadina pode potencializar os efeitos anticolinérgicos do glicopirrolato.

## **AMANTADINA ► HIDROCLOROTIAZIDA**

A hidroclorotiazida pode elevar as concentrações plasmáticas da amantadina pela diminuição de sua depuração renal.

## **AMANTADINA ► LEVODOPA**

A amantadina pode potencializar a eficácia terapêutica e a toxicidade da levodopa.

## **AMANTADINA ► METILFENIDATO**

O metilfenidato pode potencializar os efeitos adversos de agentes antiparkinsonianos por meio do sinergismo dopaminérgico.

### **AMANTADINA ► METOCLOPRAMIDA**

A metoclopramida pode diminuir os efeitos terapêuticos da amantadina por meio do antagonismo dopaminérgico.

### **AMANTADINA ► TRIMETOPRIMA**

A trimetoprima pode elevar as concentrações plasmáticas da amantadina pela diminuição de sua depuração renal.

### **AMANTADINA ► VACINA VÍRUS INFLUENZA**

Agentes antivirais podem diminuir os efeitos da vacina viral (vírus vivo/atenuado). O manejo implica evitar antivirais *anti-influenza* no período de 2 dias antes até 2 semanas depois da vacinação.



# AMISULPRIDA

Interações por meio do CYP P450 são pouco prováveis, pois o metabolismo hepático da amisulprida é desprezível.

## **AMISULPRIDA ► ÁLCOOL**

Deve ser evitada a ingestão de álcool quando em uso de amisulprida, devido ao risco de intoxicação do SNC.

## **AMISULPRIDA ► ANTIARRÍTMICOS**

A coadministração da amisulprida com agentes antiarrítmicos das classes IA e III (p. ex., amiodarona) está contraindicada, pelo risco de arritmias ventriculares.

## **AMISULPRIDA ► ANTI-HIPERTENSIVOS**

Os anti-hipertensivos podem potencializar a hipotensão ortostática causada pelos APs.

## **AMISULPRIDA ► ANTIPSICÓTICOS**

A associação com outros APs pode aumentar o risco de ECEs, SNM, sedação e prolongamento do intervalo QT no ECG.

## **AMISULPRIDA ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

Existe risco de aumento do intervalo QT no ECG com essas medicações. Tal associação deve ser monitorada.

## **AMISULPRIDA ► LÍTIO**

A coadministração não altera a farmacocinética do lítio, mas aumenta a concentração sérica da amisulprida.

## **AMISULPRIDA ► METOCLOPRAMIDA**

A associação com metoclopramida pode aumentar o risco de ECEs e SNM.

## **AMISULPRIDA ► QUETIAPINA**

A combinação pode aumentar os efeitos de ambos os medicamentos, incluindo ECEs e SNM.

**AMISULPRIDA ► TIORIDAZINA**

Deve-se evitar a associação, devido ao risco de arritmias ventriculares.

**AMISULPRIDA ► TOPIRAMATO**

A associação aumenta o risco de sedação.

# ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

Os ADTs bloqueiam as bombas de recaptação de noradrenalina ou de noradrenalina e serotonina. Alguns têm maior potência na inibição da bomba de serotonina (clomipramina); outros atuam mais sobre a bomba de noradrenalina (desipramina, maprotilina, nortriptilina). Outros, ainda, bloqueiam tanto a recaptação de noradrenalina quanto de serotonina. Fármacos inibidores do sistema enzimático P450 aumentam os níveis séricos dos ADTs, enquanto indutores diminuem seus níveis séricos. Os citocromos que mais atuam no metabolismo dos ADTs são o CYP 1A2 e o CYP 2D6.

## ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► ACETAZOLAMIDA

A acetazolamida inibe a anidrase carbônica, sendo utilizada como antidiurético (alcalinizante da urina), anticonvulsivante e antiglaucoma. Ela eleva os níveis séricos dos ADTs.

## ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Pode ocorrer potencialização dos efeitos dos ADTs em consequência da competição com o AAS pela ligação com proteínas plasmáticas.

## ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► ÁCIDO VALPROICO

Ver *Ácido Valproico* ► *Antidepressivos Tricíclicos*.

Ver *Ácido Valproico* ► *Amitriptilina*.

Ver *Ácido Valproico* ► *Clomipramina*.

Ver *Ácido Valproico* ► *Nortriptilina*.

## ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► ÁLCOOL

O álcool, quando ingerido de forma aguda, diminui os níveis plasmáticos dos ADTs, por induzir as enzimas mitocondriais hepáticas. Também pode ocorrer aumento da sedação, com consequente repercussão sobre a motricidade, os reflexos e a atenção. Por esses motivos, recomenda-se a não associação entre ADT e álcool. Em

compensação, nos alcoolistas crônicos com comprometimento hepático, eventualmente, existe a necessidade de doses menores de antidepressivo, pois, nessas condições, ocorre depuração reduzida.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► AMINAS SIMPATICOMIMÉTICAS**

O uso concomitante de ADTs e agentes simpaticomiméticos pode produzir interação significativa quando o uso for parenteral, ocasionando aumento da atividade noradrenérgica central por excessiva biodisponibilidade de monoaminas nas sinapses. Pode ocorrer elevação da frequência cardíaca e hipertensão. A associação de efedrina, selegilina e maprotilina produziu, em um paciente, um pseudofeocromocitoma: enquanto o primeiro fármaco aumentou a liberação de noradrenalina, o segundo inibiu seu catabolismo, e o último, sua recaptação.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► ANTIARRÍTMICOS**

Agentes antiarrítmicos podem causar prolongamento dose-dependente do intervalo QT no ECG. Em tese, a coadministração com outros agentes que podem prolongar esse intervalo resulta em efeitos aditivos e maior risco de arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. A combinação de classe IA (p. ex., disopiramida, quinidina, procainamida) ou classe III (p. ex., amiodarona, dofetilida, sotalol) dos antiarrítmicos com ADTs deve ser evitada, a menos que os benefícios previstos superem os riscos. Cautela e monitoração clínica são recomendadas.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► ANTIBIÓTICOS QUINOLONAS**

Alguns antibióticos do grupo das quinolonas, como gatifloxacino e moxifloxacino, podem causar prolongamento dose-dependente do intervalo QT no ECG. A coadministração com ADT pode resultar em efeitos aditivos e maior risco de arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Recomenda-se precaução se tais antibióticos forem usados em combinação. Como a magnitude do prolongamento do intervalo QT aumenta com o aumento das concentrações plasmáticas das quinolonas, dosagens menores são recomendadas, e as taxas de infusão IV não devem ser ultrapassadas.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► ANTICOLINÉRGICOS**

Pode ocorrer a potencialização dos efeitos anticolinérgicos (principalmente com amitriptilina, doxepina, imipramina e clomipramina) e o aparecimento de uma síndrome semelhante à intoxicação atropínica, com midríase, taquicardia sinusal, confusão mental, retenção urinária, boca seca e febre. Da mesma forma, pode estar presente um quadro de agitação, confusão mental e *delirium*, bem como íleo paralítico. O risco é



maior em pacientes idosos ou debilitados.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► ANTICONCEPCIONAIS ORAIS**

Os ACOs elevam os níveis séricos dos ADTs, pois inibem as enzimas hepáticas.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► ANTI-HISTAMÍNICOS**

A associação de anti-histamínicos com ADTs produz aumento dos efeitos sedativos dos primeiros. Com a doxepina e a amitriptilina, o aumento das ações anti-histamínicas é ainda maior.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► ANTIPARKINSONIANOS (APOMORFINA, LEVODOPA E AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS ERGOLÍNICOS E NÃO ERGOLÍNICOS)**

O uso associado de ADTs e levodopa produz redução da taxa de absorção desta em consequência da ação anticolinérgica do ADT. Como a levodopa é metabolizada no TGI, a lentificação do trânsito ocasiona diminuição da quantidade do fármaco absorvido.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► ATOMOXETINA**

O uso da combinação pode aumentar a concentração plasmática de atomoxetina.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► ATROPINA**

Um recém-nascido cuja mãe estava em uso de amitriptilina desenvolveu midríase persistente após a administração de atropina.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Os BZDs, em geral, não causam aumento dos níveis plasmáticos dos ADTs, mas alguns estudos têm verificado aumento dos níveis séricos de imipramina (em 30%) e desipramina (20%). Ocorre aumento da vida média dos BZDs por provável inibição do sistema do CYP P450 quando os ADTs são utilizados juntamente com alprazolam. Por sua vez, a desipramina pode reduzir a concentração sérica de clonazepam. O diazepam pode aumentar as concentrações séricas de amitriptilina. Deve-se salientar, ainda, que os efeitos depressores sobre o SNC causados pelos BZDs são potencializados pelo uso concomitante de ADTs, particularmente os mais sedativos (amitriptilina, doxepina). Na prática clínica, é bastante comum o uso dessa associação em quadros depressivos acompanhados de sintomas de ansiedade ou insônia acentuados.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► BUPROPIONA**

A bupropiona pode elevar os níveis de desipramina, imipramina e nortriptilina. Foram relatados efeitos adversos, incluindo confusão, letargia e falta de firmeza, com nortriptilina e bupropiona. Como existe um risco pequeno (0,4%) de crises convulsivas em pacientes com até 450 mg/dia de bupropiona, deve-se ter cuidado com associações de medicamentos que reduzem ainda mais o limiar convulsivo, como os ADTs. Há, entretanto, relatos de caso em que pacientes com depressão refratária à monoterapia responderam favoravelmente à combinação de bupropiona com nortriptilina.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► BUSPIRONA**

O uso concomitante de agentes com atividade serotoninérgica pode potencializar o risco de síndrome serotoninérgica.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► CARBAMAZEPINA**

A carbamazepina induz as enzimas hepáticas CYP 3A3/4, reduzindo os níveis séricos dos ADTs. Há um caso relatado de toxicidade por carbamazepina quando coadministrada com desipramina. O uso concomitante com clomipramina pode, entretanto, aumentar os níveis séricos do ADT. A carbamazepina afeta não apenas o metabolismo da imipramina e de seus metabólitos, mas também sua ligação proteica. Portanto, embora haja redução nos níveis séricos totais de imipramina após a introdução de carbamazepina, quando sua fração livre é mantida, a elevação da dose de imipramina não parece ser necessária. Deve-se atentar para o fato de que a carbamazepina induz uma reação cruzada com a imipramina na determinação de níveis séricos por imunoensaio, resultando em concentrações falsamente elevadas do ADT (o uso de cromatografia líquida pode ser uma alternativa se for necessário medida sérica).

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► CETAMINA**

Além de potencializar o efeito sedativo dos tricíclicos, há risco aumentado de hipotensão e arritmias. Deve-se monitorar a associação.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► CETOCONAZOL**

Sendo um inibidor relativamente específico do CYP 3A4, o antifúngico cetoconazol afeta a desmetilação que sofrem certos ADTs, como a imipramina, podendo elevar seus níveis séricos. Contudo, não interfere no metabolismo da desipramina. Houve diminuição de 20% do *clearance* oral com o uso concomitante com amitriptilina.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► CICLOSPORINA**

A frequente associação de humor depressivo e pós-operatório de transplantes pode exigir o emprego de antidepressivos nesse período. O uso associado de ADTs parece

não interferir nos níveis séricos do imunossupressor ciclosporina.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► CIMETIDINA**

A cimetidina pode prejudicar o metabolismo hepático dos ADTs, produzindo aumento de seus níveis séricos e, eventualmente, toxicidade. Nesse caso, opta-se por outro bloqueador  $H_2$ , como a ranitidina, que não eleva os níveis plasmáticos dos antidepressivos, ou então monitoram-se seus níveis séricos, especialmente em pessoas idosas ou debilitadas.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► CIPROEPTADINA**

Ocorre potencialização do efeito sedativo, podendo haver algum benefício na utilização de doses menores de ADTs. A ciproeptadina pode combater a anorgasmia causada pelos ADTs, sem anular o efeito antidepressivo. Os ADTs exercem sua ação antidepressiva atuando em sistemas como o noradrenérgico. Essa ação não é afetada pela ciproeptadina.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► CISAPRIDA**

A cisaprida pode causar prolongamento dose-dependente do intervalo QT no ECG. Teoricamente, a coadministração com outros agentes capazes de prolongar o intervalo QT pode resultar em efeitos aditivos e em maior risco de arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. A coadministração de cisaprida com ADTs, principalmente com amitriptilina, é contraindicada.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► CITALOPRAM**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos ► Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

Ver *Citalopram ► Antidepressivos Tricíclicos*.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► CITRATO DE POTÁSSIO**

É contraindicado o uso concomitante de agentes com propriedades anticolinérgicas (p. ex., anti-histamínicos, antiespasmódicos, neurolépticos, fenotiazinas, relaxantes musculares, ADTs, antiarrítmico disopiramida), pois eles podem potencializar o risco de lesão gastrointestinal associada com formulações orais sólidas de citrato de potássio. O mecanismo proposto envolve o aumento do tempo de trânsito gastrointestinal, devido à redução da motilidade gastrointestinal por agentes anticolinérgicos, criando, assim, uma concentração elevada de íons de potássio localizada na região em que um cp ou cápsula dissolve-se, aumentando o tempo de contato com a mucosa. As formulações sólidas de cloreto de potássio foram associadas a hemorragia gastrointestinal alta, ulceração do intestino delgado, estenose, perfuração e obstruções. Mortes têm sido relatadas

raramente. Uma formulação líquida de citrato de potássio deve ser considerada.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► CLONIDINA**

Os ADTs interferem na ação da clonidina, em função do bloqueio da recaptação das catecolaminas nos neurônios adrenérgicos, podendo bloquear sua ação anti-hipertensiva e levar a uma crise hipertensiva. Esse efeito pode ocorrer em qualquer período durante o tratamento combinado, mas é mais comum na segunda ou na terceira semana da terapia antidepressiva. Deve-se ter cuidado especial na retirada dos ADTs, pois pode haver descontrole da pressão, uma vez que cessa o efeito bloqueador sobre a clonidina. A retirada da clonidina pode resultar em excesso de catecolaminas circulantes; portanto, deve-se ter cuidado ao administrar substâncias que afetem o metabolismo (IMAOs) ou a captação tecidual (ADTs) dessas aminas. O uso concomitante de clonidina e amitriptilina esteve associado a aumento de lesões de córnea em modelos animais.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► CLORANFENICOL**

O cloranfenicol aumenta os níveis séricos dos ADTs por inibir as enzimas hepáticas.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► CLOROQUINA**

Não foram encontradas interações farmacocinéticas significativas entre a imipramina e a cloroquina, utilizada no tratamento de doenças reumáticas.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► CLORPROMAZINA**

Há aumento dos níveis séricos tanto dos ADTs como dos APs, em função da inibição de enzimas mitocondriais. Ocorre, ainda, potencialização dos efeitos dos ADTs em consequência da competição pela ligação com as proteínas plasmáticas e pelo fato de os 2 grupos de substâncias terem ações semelhantes, em especial quando a combinação é com os APTs mais sedativos (clorpromazina, levomepromazina). O resultado é a potencialização dos efeitos colaterais sobre o aparelho cardiocirculatório (aumento do espaço PR ou QT) e dos efeitos anticolinérgicos (constipação, boca seca, tonturas, hipotensão), podendo ocorrer quadros de intoxicação, com *delirium* e íleo paralítico, de forma mais específica em pessoas idosas ou debilitadas, nas quais se deve evitar esse tipo de associação. No entanto, é uma combinação indicada no tratamento de depressões com sintomas psicóticos ou no transtorno esquizoafetivo. A administração conjunta dos ADTs amitriptilina ou imipramina e clorpromazina pode resultar em aumento da concentração sérica desta última.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► CLOZAPINA**

Tal combinação aumenta o risco de depressão do SNC, convulsões, efeitos anticolinérgicos, hiperpirexia, prolongamento de QT e arritmias cardíacas.

#### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► COLESTIRAMINA**

Por reduzir a absorção intestinal da imipramina, a colestiramina pode produzir queda clinicamente significativa em seus níveis séricos.

#### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► CUMARÍNICOS**

Os ADTs parecem aumentar a biodisponibilidade do dicumarol, por diminuir a motilidade intestinal, elevando a absorção do medicamento. O uso simultâneo de femprocumona e amitriptilina parece ocasionar flutuações da anticoagulação, as quais não ocorrem nos pacientes que usam apenas o cumarínico. Outros dados sugerem que o uso concomitante de amitriptilina e varfarina pode levar a um aumento do risco de sangramento gastrointestinal, recomendando-se monitorar os valores de INR.

#### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► DILTIAZEM**

Existe interação farmacocinética significativa entre o diltiazem, um bloqueador dos canais de cálcio, e a nortriptilina, provavelmente causada pela inibição do metabolismo de primeira passagem e pelo aumento da biodisponibilidade da nortriptilina.

#### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► DISSULFIRAM**

Os ADTs podem intensificar a reação entre o dissulfiram e o álcool, potencializando a letalidade. O dissulfiram aumenta os níveis séricos dos ADTs por inibir as enzimas hepáticas. A combinação com amitriptilina pode causar *delirium*. Essa associação deve ser evitada.

#### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► DONEPEZIL**

Doses terapêuticas de donepezil apresentam pouca interação com a imipramina. O donepezil intensifica, e a amitriptilina bloqueia a transmissão e os efeitos colinérgicos. Os efeitos da interação ainda não estão claros. Recomenda-se utilizar com cautela.

#### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► DOXORRUBICINA**

Existem evidências experimentais de que a clomipramina reverte a resistência ao quimioterápico doxorrubicina em tumores sólidos, funcionando como um quimiossensibilizante.

#### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► DROPERIDOL**

O uso de droperidol tem sido associado a prolongamento do intervalo QT no ECG,

*torsades de pointes*, outras arritmias graves e morte súbita. A administração concomitante de agentes que podem produzir hipocalcemia e/ou hipomagnesemia, drogas conhecidas por aumentar o intervalo QT, certos medicamentos (BZDs, anestésicos inalatórios, opioides IVs) ou o abuso de álcool podem aumentar o risco de prolongamento do QT.

O fabricante recomenda extremo cuidado quando o droperidol for administrado em concomitância com esses agentes. A dosagem de droperidol deve ser individualizada e titulada para o efeito desejado. Recomenda-se verificar os sinais vitais de rotina e monitorar o ECG.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► DULOXETINA**

Pode haver aumento nas concentrações séricas dos ADTs. Deve-se utilizar a associação com cautela, pois também há risco de síndrome serotoninérgica. É preciso monitorar as dosagens séricas do ADT e reduzir a dose, caso necessário.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► EFEDRINA**

O uso concomitante de ADTs e agentes simpaticomiméticos pode produzir interação significativa quando o uso for parenteral, aumentando a atividade noradrenérgica central pela biodisponibilidade excessiva de monoaminas nas sinapses. Podem ocorrer aumento da frequência cardíaca e hipertensão. A associação entre efedrina e maprotilina causou, em um paciente, um pseudofeocromocitoma: enquanto o primeiro fármaco aumentou a liberação de noradrenalina, o segundo inibiu seu catabolismo e sua recaptação.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► ELETROCONVULSOTERAPIA**

Ver *Eletroconvulsoterapia* ► *Antidepressivos Tricíclicos*.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► ERITROMICINA**

A eritromicina aumenta os níveis séricos dos ADTs, pois inibe as enzimas hepáticas.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► ESCITALOPRAM**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

Ver *Escitalopram* ► *Antidepressivos Tricíclicos*.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► ESCOPOLAMINA**

Pode haver potencialização dos efeitos dos ADTs, em consequência da competição com a escopolamina pela ligação com as proteínas plasmáticas.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► ESTEROIDES**

Pode ocorrer potencialização dos efeitos dos ADTs com o uso simultâneo de esteroides, como resultado da interferência no metabolismo hepático.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► ESTRÓGENOS**

Os estrógenos conjugados e o estradiol podem prejudicar o metabolismo hepático dos ADTs e, conseqüentemente, elevar seus níveis séricos. Deve-se observar com atenção tal fato nas situações clínicas em que são utilizados estrógenos: contracepção, menopausa e dismenorreia.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► FENELZINA**

O risco de toxicidade é elevado com o uso de fenelzina associada a clomipramina e/ou imipramina, estando contraindicadas essas associações. Em casos de depressão refratária, a combinação com outros tricíclicos deve ser realizada com cautela. De preferência, deve-se usar nortriptilina ou amitriptilina.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► FENILBUTAZONA**

Os ADTs, por sua ação anticolinérgica, diminuem a motilidade intestinal e, por conseguinte, retardam a absorção da fenilbutazona. Eventualmente, será necessário ajustar a dose desta última para obter o efeito terapêutico desejado. Pode, ainda, ocorrer a potencialização das ações dos ADTs em consequência da competição com a fenilbutazona pela ligação com as proteínas plasmáticas.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► FENITOÍNA**

A fenitoína é metabolizada pelas enzimas CYP 2C9 e CYP 2C19. Esta última, ao ser inibida pela imipramina, aumenta os níveis séricos da fenitoína. Em relação aos ADTs, podem ocorrer tanto a potencialização dos seus efeitos pela competição com a fenitoína na ligação com as proteínas plasmáticas como a diminuição dos níveis séricos do antidepressivo por indução enzimática causada pela fenitoína.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► FENOBARBITAL**

Os barbitúricos diminuem os níveis séricos dos ADTs por induzirem as enzimas mitocondriais hepáticas.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► FLUCONAZOL**

A coadministração de fluconazol e amitriptilina levou a aumento dos níveis séricos desta, ocasionando síncope. Há também um relato de *torsades de pointes* e prolongamento do intervalo QT no ECG causados por tal combinação.



### ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► FLUMAZENIL

Efeitos adversos graves, até com casos fatais, foram relatados após a administração de flumazenil em pacientes com *overdose* por múltiplas drogas (incluindo grandes quantidades de ADT). Os efeitos mais importantes observados foram convulsões e arritmias. O mecanismo dessa interação pode estar relacionado a uma diminuição nos efeitos anticonvulsivantes dos BZDs que os pacientes tenham ingerido concomitantemente aos ADTs. A administração de flumazenil deve ser evitada em pacientes com suspeita de *overdose* por ADT.

### ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► FLUOXETINA

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

Ver *Fluoxetina* ► *Antidepressivos Tricíclicos*.

### ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► FLUPENTIXOL

A associação aumenta o risco de arritmias ventriculares induzidas por ambas as substâncias.

### ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► FLUVOXAMINA

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

Ver *Fluvoxamina* ► *Antidepressivos Tricíclicos*.

### ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► FURAZOLIDONA

A furazolidona também apresenta ação de inibição da MAO. A administração concomitante de IMAOs e derivados dibenzazepínicos (como ADTs, antidepressivos tetracíclicos, ciclobenzaprina e carbamazepina) pode, em casos raros, produzir reações adversas significativas, incluindo náuseas, vômitos, rubor, tontura, tremor, mioclonia, rigidez, sudorese, hipertermia, instabilidade autonômica, crises hipertensivas, coagulação intravascular disseminada, crises convulsivas graves, coma e morte. O mecanismo exato é desconhecido, mas pode estar relacionado com atividade serotoninérgica excessiva no SNC.

Em geral, os derivados dibenzazepínicos não devem ser usados junto com IMAOs. Sugere-se fazer um intervalo de 14 dias da descontinuação da terapia com IMAOs para iniciar o tratamento com ADTs, e vice-versa. Se o uso concomitante for indispensável, os pacientes devem ser monitorados com cuidado para sinais de efeitos adversos serotoninérgicos.

### ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► GLUTETIMIDA



Há redução dos níveis séricos dos ADTs por indução de enzimas mitocondriais hepáticas em caso de uso simultâneo com glutetimida.

#### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► GUANETIDINA**

Os ADTs interferem na ação anti-hipertensiva da guanetidina, que perde sua eficiência em função do bloqueio da recaptação de catecolaminas nos neurônios adrenérgicos. Em princípio, esse tipo de associação deve ser evitado.

#### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► HALOPERIDOL**

O haloperidol aumenta os níveis séricos dos ADTs (desipramina, nortriptilina e imipramina).

#### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► HIDRATO DE CLORAL**

No uso associado com o hidrato de cloral, ocorre redução dos níveis séricos dos ADTs por indução das enzimas mitocondriais hepáticas.

#### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Furazolidona*.

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Tranilcipromina*.

#### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► INIBIDORES DA PROTEASE**

Entre todos os antirretrovirais, o ritonavir é o que apresenta maior potencial de interações medicamentosas com os ADTs, em função da forte inibição das principais enzimas P450: sua inibição da CYP 3A é quase tão específica quanto aquela causada pelo cetoconazol. As enzimas CYP 2C9, 2D6 e 2C19 também são altamente inibidas. Saquinavir em combinação com ritonavir (muito usados de forma concomitante) pode causar prolongamento dose-dependente do intervalo QT no ECG. Em tese, a coadministração com outros agentes que prolongam o intervalo QT, no caso os ADTs, pode resultar em efeitos aditivos e maior risco de arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. A associação de saquinavir + ritonavir com ADT é contraindicada.

#### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

Os ISRSs podem causar aumentos substanciais nos níveis séricos dos ADTs. Possivelmente, diferentes tipos de ISRSs irão causar diferentes ações sobre os tricíclicos.

Ver também *Citalopram* ► *Antidepressivos Tricíclicos*.

Ver também *Fluoxetina* ► *Antidepressivos Tricíclicos*.

Ver também *Fluvoxamina* ► *Antidepressivos Tricíclicos*.

Ver também *Paroxetina* ► *Antidepressivos Tricíclicos*.

Ver também *Sertralina* ► *Antidepressivos Tricíclicos*.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► ISONIAZIDA**

A isoniazida aumenta os níveis séricos dos ADTs ao induzir as enzimas hepáticas.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► LEVODOPA**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Antiparkinsonianos*.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► LEVOMEPRMAZINA**

Há aumento dos níveis séricos tanto dos ADTs como da levomepromazina, em função da inibição de enzimas mitocondriais. Ocorre, ainda, potencialização dos efeitos dos ADTs em consequência da competição pela ligação com as proteínas plasmáticas e pelo fato de ambas as substâncias terem ações semelhantes, em especial quando a combinação é com os APTs mais sedativos (clorpromazina, levomepromazina). O resultado é a potencialização dos efeitos colaterais sobre o aparelho cardiocirculatório (aumento do espaço PR ou QT no ECG) e dos efeitos anticolinérgicos (constipação, boca seca, tonturas, hipotensão), podendo ocorrer quadros de intoxicação, com *delirium* e íleo paralítico, principalmente em pessoas idosas ou debilitadas, nas quais se deve evitar esse tipo de associação. No entanto, é uma combinação indicada no tratamento de depressões com sintomas psicóticos ou no transtorno esquizoafetivo.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► LEVOMILNACIPRANO**

Ocorre aumento do risco de síndrome serotoninérgica, hiponatremia e SIADH com a associação.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► LINEZOLIDA**

A coadministração de linezolida com agentes serotoninérgicos potencializa o risco de síndrome serotoninérgica, uma condição rara, mas grave e potencialmente fatal. A linezolida é um IMAO e, como tal, pode aumentar os efeitos serotoninérgicos. Raros casos de síndrome serotoninérgica têm sido relatados com o uso da linezolida em associação, na maioria das vezes com ISRSs. Dessa forma, o uso concomitante de agentes serotoninérgicos (inclusive ADTs) e linezolida deve ser evitado, a menos que

não existam alternativas. Deve ser realizado o acompanhamento do desenvolvimento de síndrome serotoninérgica.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► LISDEXANFETAMINA**

Os ADTs podem aumentar os níveis séricos das anfetaminas, e estas podem potencializar os efeitos dos ADTs.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► LÍTIO**

O lítio associado aos ADTs aumenta os efeitos terapêuticos destes últimos, sendo uma estratégia rotineira no tratamento de depressão refratária. Mais raramente, essa mesma estratégia pode ser usada no tratamento de depressões bipolares. O mecanismo da potencialização dos efeitos antidepressivos pelo lítio pode envolver aumento da atividade serotoninérgica do SNC. Tanto o lítio quanto os antidepressivos baixam o limiar convulsivo. Portanto, a combinação pode produzir convulsões do tipo grande mal, problema particularmente relevante com maprotilina e clomipramina. Foram relatadas convulsões do tipo grande mal após o acréscimo de 900 mg/dia de lítio e de 300 mg/dia de amitriptilina. *Delirium* e episódios dissociativos também foram referidos com essa associação.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► METILDOPA**

O uso de metildopa e antidepressivos parece ser bastante seguro, devendo-se tomar precauções apenas para evitar hipotensão, particularmente em pacientes idosos. Se for utilizado um diurético em associação, é preciso monitorar os níveis de potássio, pois a hipocalcemia pode predispor a arritmias cardíacas. A associação pode causar, ainda, agitação psicomotora.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► METILFENIDATO**

O metilfenidato inibe o metabolismo dos ADTs. Um dos empregos possíveis dessa inibição é acelerar o início do efeito destes últimos, diminuindo a latência média para início do efeito antidepressivo de 2 a 4 semanas para 1 a 2 semanas. O metilfenidato inibe o metabolismo da imipramina e aumenta seu nível sérico em mais de 10 vezes. Em crianças hospitalizadas com TDAH e depressão, a combinação metilfenidato/desipramina gerou 2 vezes mais náuseas, boca seca e tremores do que cada medicamento empregado de forma isolada. Sintomas como cefaleia, outras dores, recusa alimentar e cansaço também foram significativamente mais recorrentes, bem como frequência cardíaca elevada. Entretanto, tais efeitos adversos não parecem ter mais importância clínica do que os obtidos pelo uso isolado da desipramina. Parece não haver interação significativa entre a desipramina e os estimulantes. Já a

imipramina, quando administrada junto com o metilfenidato, é capaz de gerar deterioração cognitiva e piora do humor em crianças. Apesar dos referidos riscos, o metilfenidato é eventualmente utilizado como adjuvante no tratamento de depressões resistentes, em especial em pacientes idosos ou com doença física. Em contrapartida, por aumentar os níveis séricos dos ADTs, e devido ao possível efeito sinérgico noradrenérgico, sugere-se atenção aos efeitos colaterais cardiovasculares e no SNC.

#### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► METOCLOPRAMIDA**

A metoclopramida pode potencializar os efeitos adversos ou tóxicos dos ADTs, com maior relevância para ECEs, SNM e síndrome serotoninérgica.

#### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► METOPROLOL**

Inibidores do CYP 2D6, como a amitriptilina, podem aumentar a concentração sérica do metoprolol, com risco de toxicidade pelo último. Deve-se considerar alternativas para uma das drogas.

#### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► MIFEPRISTONA**

A mifepristona pode prolongar o intervalo QT de maneira dose-dependente. Em tese, a coadministração com outros agentes que podem prolongar o intervalo QT resulta em efeitos aditivos e maior risco de arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. O uso combinado deve ser monitorado.

#### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► MIRTAZAPINA**

Deve-se observar o risco de síndrome serotoninérgica com a associação.

#### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► MOCLOBEMIDA**

Mesmo que alguns dados sugiram não haver problemas em associar ADTs e moclobemida em relação a efeitos hipertensivos, a possibilidade de síndrome serotoninérgica, com graves reações, tem sido descrita em relatos de caso, o que leva à orientação de que essa combinação não seja utilizada. Recomenda-se esperar 24 horas após a suspensão da moclobemida antes de iniciar-se um ADT. Para a conduta contrária, deve-se esperar pelo menos uma semana.

#### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► MODAFINILA**

A modafinila é um composto psicoestimulante que vem sendo autorizado para o tratamento de pacientes com narcolepsia ou hipersonia. Em um relato de caso, sua interferência no CYP 2D6 originou um aumento dose-dependente nos níveis séricos da clomipramina.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► NICOTINA**

O fumo causa indução das enzimas hepáticas, levando à diminuição dos níveis plasmáticos dos ADTs.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► OLANZAPINA**

A olanzapina não afeta a cinética da imipramina ou da desipramina. Associada a essas substâncias, contudo, está a redução da atenção e da concentração do paciente, bem como de seu desempenho em tarefas motoras que exigem reflexos rápidos. Há relato de um paciente que apresentou crises convulsivas com o uso combinado de clomipramina e olanzapina.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► OPIOIDES**

Os ADTs aumentam os efeitos analgésicos dos opioides, provavelmente pela potencialização do sistema serotoninérgico pelos primeiros. Talvez por essa razão, os ADTs sejam úteis no tratamento da dor quando usados em combinação com analgésicos (permitindo doses menores desses últimos agentes) ou mesmo isoladamente. O tramadol pode potencializar o efeito serotoninérgico dos ADTs, com risco de síndrome serotoninérgica. Deve-se buscar alternativas para o uso concomitante desses antidepressivos com tramadol.

Ver também *Metadona* ► *Amitriptilina*.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► OXIBATO DE SÓDIO**

A associação de oxibato de sódio aos ADTs pode potencializar o efeito depressor do SNC. Deve ser considerado o risco aumentado de reações adversas graves, como depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda, síncope, coma e até morte. Recomenda-se buscar alternativas ao uso combinado. Todavia, quando for necessária tal associação, é preciso considerar a diminuição das doses de uma ou de ambas as drogas.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► PALIPERIDONA**

Ambas as substâncias aumentam o risco de prolongamento do intervalo QT no ECG.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► PANCURÔNIO**

No uso simultâneo de ADTs e pancurônio, pode ocorrer a soma de efeitos anticolinérgicos, levando ao aparecimento de taquicardia, arritmias, extrassístoles ventriculares e fibrilação. Nesses casos, deve-se optar por um relaxante muscular sem ação vagolítica ou simpaticomimética, como, por exemplo, o curare, ou, ainda, interromper o antidepressivo alguns dias antes do procedimento anestésico.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► PAROXETINA**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

Ver *Paroxetina* ► *Antidepressivos Tricíclicos*.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► PERFENAZINA**

A adição de perfenazina ao tratamento com nortriptilina aumentou os níveis plasmáticos desta. O monitoramento é recomendado, especialmente em idosos, que são mais sensíveis aos efeitos cardiovasculares, anticolinérgicos e cognitivos dos ADTs.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► PIMOZIDA**

Ocorre forte bloqueio dos canais de cálcio pela pimozida, agravando ainda mais o prolongamento do intervalo QT provocado pelos ADTs, o que pode resultar em arritmias.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► PRIMIDONA**

Há redução dos níveis dos ADTs por indução das enzimas hepáticas.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► PROMETAZINA**

Ocorre potencialização dos efeitos sedativos de ambas as substâncias. Pode ser uma opção interessante para o combate de quadros alérgicos menores em pacientes que estejam utilizando ADTs. Estudos mostram que o uso concomitante desses medicamentos pode elevar seus níveis séricos (ambos inibem o CYP 2D6), com risco extra de paraefeitos, inclusive risco cardiológico.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► PROPRANOLOL**

Alguns autores indicam que o propranolol possa causar depressão e diminuição do efeito dos antidepressivos. Entretanto, a informação é controversa. Os ADTs, por apresentarem atividade anticolinérgica, quando administrados de modo concomitante ao propranolol, podem agir de forma sinérgica sobre a PA (efeitos hipotensores) e a ortostase (hipotensão ortostática). Aconselha-se precaução durante a administração conjunta desses agentes, recomendando-se monitoração dos efeitos citados, principalmente no início do tratamento e no aumento das doses.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► QUETIAPINA**

A quetiapina é um AP com estrutura química muito semelhante à dos ADTs e pode alterar tanto a dosagem sérica do ADT quanto sua pesquisa na urina – no caso de *overdose*, levando a falso-positivos. Além disso, pode haver aumento dos paraefeitos anticolinérgicos, além do aumento do risco de prolongamento do intervalo QT

(principalmente quando em associação com amitriptilina e clomipramina). A farmacocinética da quetiapina não foi alterada de forma significativa após a coadministração com imipramina.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► QUINIDINA**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Antiarrítmicos*.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► REBOXETINA**

A reboxetina é altamente ligada a proteínas (97%), sobretudo à fração glicoproteína ácida  $\alpha_1$ , podendo interagir com agentes de ampla afinidade por essa fração, como a imipramina, aumentando, assim, a fração livre de imipramina e potencializando sua ação.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► RESERPINA**

A introdução de altas doses de reserpina (7 a 10 mg) ao regime de ADTs em pacientes que não respondem resultou em melhora em alguns casos, inclusive com a indução de viradas maníacas. Porém, os resultados ainda são escassos para a indicação dessa associação no tratamento da depressão refratária. O mecanismo de tal interação consiste na capacidade da reserpina de produzir uma depleção de catecolaminas e de serotonina nos sítios neuronais.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► RIFAMPICINA**

Existe um relato de caso de aumento considerável das concentrações de nortriptilina após a suspensão de 2 semanas de tratamento com rifampicina, fármaco antituberculoso. Não houve, contudo, efeitos adversos.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► RILUZOL**

O uso de ADTs pode aumentar as concentrações séricas do riluzol.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► RISPERIDONA**

No uso associado com ADTs, pode ocorrer aumento dos níveis plasmáticos de risperidona e dos próprios ADTs, pois ambos utilizam a mesma via de degradação, CYP 2D6. A administração de risperidona concomitantemente com os ADTs aumenta os riscos de convulsão, sedação e efeitos cardíacos. Parece não haver interação significativa entre a amitriptilina e a risperidona.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► RITONAVIR**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Inibidores da Protease*.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► SECRETINA**

Os ADTs, por sua ação anticolinérgica, podem diminuir o efeito terapêutico da secretina. Deve-se evitar o uso combinado.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► SELEGILINA**

O uso concomitante de ADTs e agentes simpaticomiméticos pode produzir interação significativa em administração parenteral, levando a aumento da atividade noradrenérgica central por excessiva biodisponibilidade de monoaminas nas sinapses. Pode ocorrer aumento da frequência cardíaca e hipertensão. A associação entre selegilina e maprotilina produziu, em um paciente, um pseudofeocromocitoma: a selegilina aumentou a liberação de noradrenalina, e a maprotilina inibiu seu catabolismo, bem como sua recaptação. Um caso de possível síndrome serotoninérgica devido à associação com nortriptilina foi relatado.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► SERTRALINA**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos ► Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

Ver *Sertralina ► Antidepressivos Tricíclicos*.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► SILDENAFILA**

Não há alteração da farmacocinética da sildenafil com o uso concomitante de ADTs.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► SULFONILUREIA**

O uso combinado de ADTs e sulfonilureia pode produzir episódios hipoglicêmicos em diabéticos. Portanto, é necessário o monitoramento mais cuidadoso da glicemia e, eventualmente, a redução do hipoglicemiante oral.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► TAMOXIFENO**

Teoricamente, a utilização simultânea de 2 ou mais drogas com potencial para causar prolongamento do intervalo QT pode resultar em efeitos sinérgicos e aumento do risco de arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. O uso combinado deve ser monitorado.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► TERBINAFINA**

Há relatos de intoxicação por nortriptilina em pacientes que fizeram uso concomitante de nortriptilina e terbinafina.

### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► TIAZÍDICOS**

Os diuréticos tiazídicos causam diminuição dos níveis séricos dos ADTs.



### ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► TOPIRAMATO

O uso combinado de topiramato com medicamentos como os inibidores da anidrase carbônica e como aqueles com atividade anticolinérgica (p. ex., ADTs) pode potencializar o risco de hipertermia e de diminuição da sudorese associada ao uso de topiramato, em especial em pacientes pediátricos. Esses agentes têm potencial para alterar o equilíbrio hidroeletrolítico (pela inibição da anidrase carbônica), inibir os mecanismos de transpiração periférica (efeito anticolinérgico) e/ou interferir na termorregulação central do hipotálamo (uso de neurolépticos e fenotiazinas), o que resulta na incapacidade de ajuste às variações de temperatura. Além disso, o uso combinado de topiramato e ADTs pode potencializar os efeitos sedativos sobre o SNC, de forma aditiva ou sinérgica. Aconselha-se o uso com precaução, sendo monitorada a presença de efeitos colaterais.

Ver também *Topiramato* ► *Antidepressivos Tricíclicos*.

### ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► TRANILCIPROMINA

O risco de toxicidade é especialmente elevado com o uso de clomipramina e imipramina, estando contraindicadas essas associações. Em casos de depressão refratária, a combinação com outros tricíclicos deve ser realizada com cautela. Usar, de preferência, nortriptilina ou amitriptilina.

### ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► TRIEXIFENIDIL

Pode ocorrer a potencialização dos efeitos anticolinérgicos (principalmente com amitriptilina, doxepina, imipramina e clomipramina) e o aparecimento de uma síndrome semelhante à intoxicação atropínica, com midríase, taquicardia sinusal, confusão mental, retenção urinária, boca seca e febre. Podem surgir também agitação, confusão mental e *delirium*, bem como íleo paralítico. O risco é maior em pacientes idosos ou debilitados.

### ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► TRI-IODOTIRONINA (T<sub>3</sub>)

A depressão está associada a anormalidades no metabolismo da tireoide. O hipotireoidismo pode causar depressão, e, nesse caso, a reposição com tiroxina oral reverte o quadro. Se hipotireoidismo subclínico e/ou tireoidite autoimune estiverem presentes em uma depressão refratária aos ADTs, deve-se considerar o uso de T<sub>3</sub> adjuvante. O uso de T<sub>3</sub> é preferível ao T<sub>4</sub>, devido ao início e ao término de ação mais rápidos. Em mulheres, o T<sub>3</sub> acelera a resposta terapêutica aos agentes antidepressivos convencionais. Foi relatado um caso em que a adição de T<sub>3</sub> a um ADT desencadeou um surto maníaco em um paciente com depressão refratária, provavelmente por interagir

com o sistema catecolaminérgico. A associação entre ADT e  $T_3$  é, entretanto, uma estratégia habitual de potencialização da ação dos antidepressivos. Há uma metanálise mostrando um efeito de 0,58 na aceleração da resposta clínica aos ADTs.

#### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► TRIPTOFANO**

A associação de triptofano com ADTs, ambas as medicações com efeito serotoninérgico, deve ser evitada, devido ao maior risco de síndrome serotoninérgica. Aconselha-se monitoração ao longo do tratamento, principalmente em períodos de ajuste de doses.

#### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► VENLAFAXINA**

A venlafaxina é uma fraca inibidora da enzima CYP 2D6 e, por isso, tem baixo potencial para inibir a metabolização da imipramina ou da desipramina, substratos da enzima. Desse modo, há, teoricamente, menor risco de síndrome serotoninérgica ou de aumento de outros efeitos adversos na associação. Existem estudos mostrando aumento da concentração máxima e da AUC de 40%. O *clearance* da desipramina foi reduzido em 20%, e seu volume de distribuição, em 25%. Ocorreu síndrome serotoninérgica no uso concomitante de amitriptilina, venlafaxina e meperidina.

#### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► VORTIOXETINA**

Ocorre aumento do efeito serotoninérgico da vortioxetina, podendo causar síndrome serotoninérgica. Deve-se evitar associação.

#### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► ZALEPLONA**

Ver *Zaleplona* ► *Imipramina*.

#### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► ZIPRASIDONA**

A ziprasidona pode causar prolongamento dose-dependente do intervalo QT no ECG. Quando em associação com outras medicações que também interferem nesse intervalo, como os ADTs, o risco de prolongamento do intervalo QT aumenta, bem como o de arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes*, e morte súbita. Essa combinação não é recomendada.

#### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► ZOLPIDEM**

O uso associado do zolpidem com outras substâncias depressoras do SNC, como é o caso dos ADTs mais sedativos, aumenta os efeitos sedativos. A administração conjunta de imipramina e zolpidem em voluntários causou amnésia anterógrada.

#### **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ► ZOPICLONA**

Evidências iniciais sugerem que a zopiclona pode diminuir em quase 30% a biodisponibilidade da trimipramina, enquanto esta tende a diminuir minimamente a biodisponibilidade da zopiclona.



# ARIPIPAZOL

O aripiprazol é metabolizado pelas isoenzimas CYP 3A4 e CYP 2D6. De acordo com o fabricante, esse fármaco é vulnerável aos inibidores de 2D6 (p. ex., paroxetina, fluoxetina e quinidina), aos inibidores de 3A4 (p. ex., cetoconazol) e aos indutores de 3A4 (p. ex., carbamazepina).

## **ARIPIPAZOL ► ÁCIDO VALPROICO**

Ver *Ácido Valproico* ► *Aripiprazol*.

## **ARIPIPAZOL ► ÁLCOOL**

Ainda que, aparentemente, o álcool não interaja com o aripiprazol em voluntários sadios, o uso combinado deve ser evitado, por haver potencialização dos efeitos depressores centrais.

## **ARIPIPAZOL ► ANFETAMINAS**

O aripiprazol pode diminuir os efeitos e a concentração plasmática das anfetaminas.

## **ARIPIPAZOL ► ANTICOLINESTERÁSICOS**

Os anticolinesterásicos de ação central (tacrina, donepezil, rivastigmina e galantamina) aumentam o efeito e a concentração sérica do aripiprazol.

## **ARIPIPAZOL ► ANTIPARKINSONIANOS**

O aripiprazol pode diminuir os efeitos e as concentrações dos antiparkinsonianos (agonistas dopaminérgicos).

## **ARIPIPAZOL ► ANTIPSICÓTICOS**

A associação com outros APs pode aumentar o risco de ECEs, SNM, sedação e prolongamento do intervalo QT no ECG.

## **ARIPIPAZOL ► BENZODIAZEPÍNICOS**

A associação entre aripiprazol e BZDs pode aumentar a sedação do paciente.

### **ARIPIPAZOL ► CARBAMAZEPINA**

A carbamazepina pode induzir o metabolismo do aripiprazol por intermédio da indução da isoenzima CYP 3A4, levando a diminuição de sua concentração sérica e falha do esquema terapêutico. A dose do aripiprazol deve ser dobrada se carbamazepina for adicionada ao tratamento e reduzida se esta for retirada.

### **ARIPIPAZOL ► CETOCONAZOL**

Inibidores da isoenzima CYP 3A4, como o cetoconazol, podem diminuir a eliminação do aripiprazol, com aumento de seus níveis séricos. Aconselha-se reduzir a dose do aripiprazol pela metade enquanto houver uso concomitante com cetoconazol e dobrar a dose na retirada do antifúngico.

### **ARIPIPAZOL ► CITALOPRAM**

A combinação pode aumentar os níveis e os efeitos do aripiprazol, com maior risco de síndrome serotoninérgica e SNM. Recomenda-se cautela.

Ver *Aripiprazol* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

### **ARIPIPAZOL ► DARUNAVIR**

O antirretroviral darunavir pode aumentar as concentrações e a toxicidade do aripiprazol.

### **ARIPIPAZOL ► DASATINIBE**

O quimioterápico dasatinibe pode aumentar as concentrações e a toxicidade do aripiprazol.

### **ARIPIPAZOL ► DONEPEZIL**

Ver *Aripiprazol* ► *Anticolinesterásicos*.

### **ARIPIPAZOL ► ERVAS DE AÇÃO CENTRAL**

Ervas de ação central como erva-de-São-João (hipérico), *kava-kava* e valeriana devem ser evitadas, pois potencializam a depressão central causada pelo aripiprazol, podendo haver risco clínico para o paciente. Também podem diminuir os níveis circulantes do aripiprazol, reduzindo seus efeitos.

### **ARIPIPAZOL ► ESCITALOPRAM**

O escitalopram pode aumentar os níveis e os efeitos do aripiprazol. Potencializa-se o risco de síndrome serotoninérgica e SNM. Recomenda-se cautela.

Ver também *Aripiprazol* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

#### **ARIPIPAZOL ► FLUOXETINA**

Inibidores da enzima CYP 2D6, como a fluoxetina, podem diminuir a metabolização do aripiprazol, aumentando seus níveis séricos. Aconselha-se reduzir a dose do aripiprazol à metade enquanto houver uso concomitante e dobrá-la na retirada do antidepressivo.

Ver também *Aripiprazol* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

#### **ARIPIPAZOL ► FLUVOXAMINA**

A fluvoxamina pode aumentar os níveis e os efeitos do aripiprazol. A associação potencializa o risco de síndrome serotoninérgica e SNM. Recomenda-se usar a combinação com cautela.

Ver *Aripiprazol* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

#### **ARIPIPAZOL ► GALANTAMINA**

Ver *Aripiprazol* ► *Anticolinesterásicos*.

#### **ARIPIPAZOL ► HIDROXIZINA**

Pode haver aumento dos níveis séricos e dos efeitos do aripiprazol pela inibição da enzima CYP 2D6.

#### **ARIPIPAZOL ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

Pode haver aumento dos efeitos tóxicos de ambas as medicações.

Ver também *Aripiprazol* ► *Fluoxetina*.

Ver também *Aripiprazol* ► *Paroxetina*.

#### **ARIPIPAZOL ► ITRACONAZOL**

Inibidores da enzima CYP 3A4, como o itraconazol, podem diminuir a metabolização do aripiprazol, aumentando seu nível sérico.

#### **ARIPIPAZOL ► LEVOMEPRMAZINA**

A levomepromazina pode aumentar a concentração sérica de aripiprazol. Deve-se considerar mudança de terapia.

### **ARIPIPAZOL ► LÍTIO**

O lítio pode interferir nos efeitos e na concentração sérica de aripiprazol, aumentando-os ou diminuindo-os.

### **ARIPIPAZOL ► METILFENIDATO**

Ver *Metilfenidato* ► *Antipsicóticos*.

### **ARIPIPAZOL ► METOCLOPRAMIDA**

A associação com metoclopramida pode aumentar o risco de ECEs e SNM.

### **ARIPIPAZOL ► OLANZAPINA**

O aripiprazol foi utilizado em pacientes com esquizofrenia para potencializar a resposta insatisfatória à olanzapina, na dose de 15 mg/dia, com melhora na resposta.

### **ARIPIPAZOL ► PAROXETINA**

Inibidores da enzima CYP 2D6, como a paroxetina, podem diminuir a metabolização do aripiprazol, aumentando seus níveis séricos.

Ver também *Aripiprazol* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

### **ARIPIPAZOL ► QUETIAPINA**

A combinação pode aumentar os efeitos de ambas as medicações, incluindo ECEs e SNM.

### **ARIPIPAZOL ► QUINIDINA**

O uso concomitante pode resultar em níveis elevados de aripiprazol e em toxicidade, pois a quinidina inibe a enzima CYP 2D6.

### **ARIPIPAZOL ► RIVASTIGMINA**

Ver *Aripiprazol* ► *Anticolinesterásicos*.

### **ARIPIPAZOL ► TACRINA**

Ver *Aripiprazol* ► *Anticolinesterásicos*.

### **ARIPIPAZOL ► TELITROMICINA**

O uso concomitante com telitromicina pode reduzir o *clearance* do aripiprazol.

### **ARIPIPAZOL ► TERBINAFINA**

O uso concomitante com terbinafina pode reduzir o *clearance* do aripiprazol.

### **ARIPIRAZOL ► TETRABENAZINA**

O uso concomitante pode resultar em níveis elevados de aripiprazol e em toxicidade.

### **ARIPIRAZOL ► TOPIRAMATO**

O topiramato diminui os níveis séricos de aripiprazol pela interferência na isoenzima CYP 3A4.

### **ARIPIRAZOL ► VORICONAZOL**

O voriconazol é um potente inibidor da isoenzima CYP 3A4. O uso concomitante pode aumentar os níveis séricos de aripiprazol.





# ARMODAFINILA

A armodafinila induz fracamente o citocromo CYP 1A2 e, possivelmente, o CYP 3A, dependendo da concentração plasmática. Além disso, a atividade do CYP 2C19 é reversivelmente inibida. O metabolismo da armodafinila se dá por hidrólise de amida como principal via metabólica, seguida por formação de sulfona pelo CYP 3A4/5.

## **ARMODAFINILA ► ANTICONCEPCIONAIS**

Os níveis plasmáticos e a eficácia de contraceptivos esteroidais podem ser reduzidos após início do uso de armodafinila, e ajuste de dose pode ser necessário.

## **ARMODAFINILA ► CARBAMAZEPINA**

A carbamazepina pode reduzir os níveis plasmáticos de armodafinila.

## **ARMODAFINILA ► CETOCONAZOL**

O cetoconazol pode aumentar os níveis plasmáticos de armodafinila.

## **ARMODAFINILA ► CICLOSPORINA**

Os níveis plasmáticos e a eficácia da ciclosporina podem ser reduzidos após o início do uso de armodafinila, e ajuste de dose pode ser necessário.

## **ARMODAFINILA ► CLOMIPRAMINA**

Redução da dose de clomipramina pode ser necessária.

## **ARMODAFINILA ► DIAZEPAM**

Redução da dose de diazepam pode ser necessária.

## **ARMODAFINILA ► ERITROMICINA**

A eritromicina pode aumentar os níveis plasmáticos da armodafinila.

## **ARMODAFINILA ► FENITOÍNA**

Redução da dose de fenitoína pode ser necessária.

#### **ARMODAFINILA ► FENOBARBITAL**

O fenobarbital pode reduzir os níveis plasmáticos de armodafinila.

#### **ARMODAFINILA ► MIDAZOLAM**

Os níveis plasmáticos e a eficácia do midazolam podem ser reduzidos após o início do uso de armodafinila, e ajuste de dose pode ser necessário.

#### **ARMODAFINILA ► OMEPRAZOL**

Redução da dose de omeprazol pode ser necessária.

#### **ARMODAFINILA ► PROPRANOLOL**

Redução da dose de propranolol pode ser necessária.

#### **ARMODAFINILA ► QUETIAPINA**

A administração concomitante de armodafinila com quetiapina reduziu a exposição sistêmica da última droga em um estudo clínico.

#### **ARMODAFINILA ► RIFAMPICINA**

A rifampicina pode reduzir os níveis plasmáticos de armodafinila.

#### **ARMODAFINILA ► TRIAZOLAM**

Os níveis plasmáticos e a eficácia do triazolam podem ser reduzidos após o início do uso de armodafinila, e ajuste de dose pode ser necessário.

#### **ARMODAFINILA ► VARFARINA**

Monitoração mais frequente dos tempos de protrombina/INR deve ser considerada sempre que armodafinila for coadministrada com varfarina.



# ASENAPINA

A asenapina é eliminada, principalmente, por meio da glucuronidação direta pelo UGT1A4 e pelo metabolismo oxidativo das isoenzimas do CYP P450, principalmente do CYP 1A2. Parece ser um fraco inibidor do citocromo CYP 2D6. Devido às suas propriedades antagonistas  $\alpha_1$ -adrenérgicas com potencial para induzir hipotensão, a asenapina pode potencializar os efeitos de certos anti-hipertensivos.

## **ASENAPINA ► ÁLCOOL**

Pode haver aumento na sedação causada pelo álcool com a combinação.

## **ASENAPINA ► FLUVOXAMINA**

A administração concomitante de dose única de 5 mg de asenapina e 25 mg de fluvoxamina 2 vezes por dia, por 8 dias, resultou em aumento de 29% da AUC da asenapina. É esperado que a dose terapêutica total de fluvoxamina, um inibidor do CYP 1A2, produza um aumento maior nas concentrações plasmáticas de asenapina. Assim, a administração concomitante de asenapina com fluvoxamina deve ser realizada com muita cautela.

## **ASENAPINA ► LEVODOPA**

A asenapina pode potencializar os efeitos hipotensores da levodopa. Recomenda-se diminuição de ambos os fármacos para minimizar esse efeito.

## **ASENAPINA ► NICOTINA**

Parece não haver interação clinicamente relevante.

## **ASENAPINA ► PAROXETINA**

A administração concomitante de uma dose única de 20 mg de paroxetina (um substrato e inibidor do CYP 2D6) durante o tratamento com 5 mg de asenapina, 2 vezes por dia, em 15 homens saudáveis, ocasionou um aumento de quase 2 vezes nas concentrações séricas de paroxetina. A asenapina pode aumentar os efeitos inibitórios da paroxetina sobre seu próprio metabolismo. Recomenda-se cautela com essa associação.

## **ASENAPINA ► QUETIAPINA**

A combinação pode potencializar o risco de prolongamento do intervalo QT.



# ATOMOXETINA

A metabolização da atomoxetina é hepática, principalmente via CYP 2D6. A associação com fármacos que atuam de modo inibitório sobre a isoenzima CYP 2D6 pode aumentar as concentrações plasmáticas desse medicamento.

## **ATOMOXETINA ► ALBUTEROL**

A atomoxetina deve ser administrada com cuidado em pacientes tratados sistemicamente com albuterol ou outros  $\beta_2$ -agonistas, pois a ação destes no sistema cardiovascular pode ser potencializada.

## **ATOMOXETINA ► ÁLCOOL**

A atomoxetina não deve ser administrada de forma concomitante com o uso de álcool, por potencializar o efeito depressor do SNC.

## **ATOMOXETINA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Atomoxetina*.

## **ATOMOXETINA ► ANTI-HIPERTENSIVOS**

Pelos possíveis efeitos na PA, a atomoxetina deve ser utilizada com cuidado quando associada a anti-hipertensivos.

## **ATOMOXETINA ► CIMETIDINA**

A cimetidina aumenta os níveis séricos de atomoxetina.

## **ATOMOXETINA ► CITALOPRAM**

O citalopram pode aumentar os níveis de atomoxetina. Recomenda-se monitorar.

## **ATOMOXETINA ► CLOBAZAM**

O uso da combinação pode aumentar a concentração plasmática de atomoxetina.

## **ATOMOXETINA ► DESVENLAFAXINA**

Especialmente em dosagens mais elevadas, o nível sérico de atomoxetina pode ser

aumentado com a associação.

#### **ATOMOXETINA ► ESCITALOPRAM**

É possível haver aumento dos níveis de atomoxetina. Deve-se monitorar.

#### **ATOMOXETINA ► FENELZINA**

Pelo risco de crise hipertensiva, a combinação é contraindicada.

#### **ATOMOXETINA ► FLUOXETINA**

Ajustes na dose da atomoxetina podem ser necessários quando associada a fluoxetina, pois esta é um inibidor forte do CYP 2D6. Recomenda-se não exceder doses de 80 mg/dia de atomoxetina.

#### **ATOMOXETINA ► HALOPERIDOL**

O uso da combinação pode aumentar a concentração plasmática de atomoxetina.

#### **ATOMOXETINA ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

A atomoxetina não deve ser utilizada com um IMAO. Deve-se interromper o IMAO pelo menos 2 semanas antes de iniciar o uso de atomoxetina, não devendo ser reiniciado antes de 2 semanas após a interrupção de atomoxetina.

#### **ATOMOXETINA ► LEVOMEPRMAZINA**

A levomepromazina pode aumentar os níveis séricos de atomoxetina. Sugere-se considerar mudança de terapia.

#### **ATOMOXETINA ► MIDAZOLAM**

Quando coadministrados, pode ocorrer pequena alteração não significativa na farmacocinética do midazolam.

#### **ATOMOXETINA ► PAROXETINA**

Pelo fato de a paroxetina ser um inibidor forte do CYP 2D6, o uso conjunto aumenta a concentração plasmática e a meia-vida da atomoxetina. Recomenda-se não exceder doses de 80 mg/dia de atomoxetina.

#### **ATOMOXETINA ► QUINIDINA**

Devido ao fato de a quinidina ser um inibidor forte do CYP 2D6, o uso conjunto aumenta a concentração plasmática e a meia-vida da atomoxetina. Recomenda-se não exceder doses de 80 mg/dia de atomoxetina.

### **ATOMOXETINA ► SELEGILINA**

É preciso evitar a combinação, pelo risco de hiperestimulação do SNC, hiperpirexia, monoclonia, rigidez muscular, instabilidade autonômica.

Ver *Atomoxetina* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

### **ATOMOXETINA ► TRANILCIPROMINA**

Pelo risco de crise hipertensiva, a combinação é contraindicada.

Ver *Atomoxetina* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.



# BENZODIAZEPÍNICOS

Os BZDs são divididos em 3 subclasses, de acordo com sua estrutura molecular: 2-ceto (p. ex., clonazepam, diazepam), 3-hidroxi (p. ex., lorazepam, oxazepam) e triazolo (p. ex., alprazolam, triazolam). São metabolizados principalmente no fígado por oxidação, envolvendo isoenzimas do CYP P450. O metabolismo do diazepam é mediado pela isoenzima 2C19, enquanto o alprazolam, o midazolam e o triazolam são metabolizados pela 3A4. Alguns agentes dessa classe, como o lorazepam, o temazepam, o lormetazepam e o oxazepam, são transformados em metabólitos inativos por glucuronidação conjugada, sendo mais bem tolerados por indivíduos com alterações hepáticas. Fármacos inibidores do sistema enzimático P450 (como cetoconazol e fluconazol) aumentam os níveis séricos dos BZDs que sofrem oxidação, enquanto os fármacos que induzem esse sistema enzimático causam redução nas concentrações séricas destes (p. ex., carbamazepina). De modo geral, a principal via de interação medicamentosa que ocorre na prática clínica com os BZDs dá-se por meio da soma dos efeitos colaterais, sendo mais importante naqueles que têm meia-vida mais longa.

## **BENZODIAZEPÍNICOS ► ÁCIDO FUSÍDICO (SISTÊMICO)**

Pode haver aumento da concentração sérica dos substratos da isoenzima da CYP 3A4. Deve-se evitar a combinação desses fármacos.

## **BENZODIAZEPÍNICOS ► ÁCIDO VALPROICO**

Ver *Ácido Valproico ► Benzodiazepínicos*.

## **BENZODIAZEPÍNICOS ► ÁLCOOL**

O álcool pode aumentar os efeitos sedativos e hipnóticos dos BZDs em 20 a 30%, podendo gerar toxicidade. A ingestão aguda de álcool inibe o metabolismo de diversos BZDs, como diazepam, clordiazepóxido e lorazepam. A ingestão crônica de álcool aumenta o *clearance* dos BZDs, e os alcoolistas tendem a desenvolver dependência destes com maior facilidade. O etanol diminui a *performance* na realização de tarefas básicas de quem usa triazolam, temazepam e flurazepam.

## **BENZODIAZEPÍNICOS ► AMINOFILINA**



A aminofilina antagoniza os efeitos do lorazepam, do diazepam e do midazolam.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► AMIODARONA**

A amiodarona é um antiarrítmico que inibe o metabolismo de diversas substâncias pelo sistema oxidativo microsomal, sendo possível que também iniba o dos BZDs. Existe um único caso de toxicidade com clonazepam em baixas doses em um homem de 78 anos que fazia uso de amiodarona.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► ANESTÉSICOS**

Apesar de ter pouca repercussão clínica, existe interação entre BZDs e anestésicos. Os BZDs, em especial o diazepam, aumentam a sedação produzida pelos anestésicos, prolongam o bloqueio neuromuscular causado pela gálibina e amenizam os efeitos colaterais da succinilcolina. O midazolam pode ser utilizado para aumentar sinergicamente a sedação anestésica, em conjunto com outros medicamentos, como o propofol. O diazepam aumenta a meia-vida da cetamina, ainda que o clorazepato não interaja com ela.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► ANTIÁCIDOS**

Os antiácidos aumentam o tempo de absorção intestinal dos BZDs. Antiácidos contendo hidróxido de magnésio e de alumínio diminuem a duração do pico plasmático do clorazepato.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► ANTICONCEPCIONAIS ORAIS**

Tanto o estrógeno quanto a progesterona diminuem o metabolismo dos BZDs, aumentando seu nível sérico. A combinação desses fármacos deve ser monitorada. Anticoncepcionais de baixa dosagem podem inibir o metabolismo de BZDs como o lorazepam e o temazepam. A farmacocinética do bromazepam, em princípio, não é alterada. Sangramento intermenstrual pode ocorrer na associação de anticoncepcionais de baixa dosagem com clordiazepóxido.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Benzodiazepínicos*.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► ANTIFÚNGICOS AZÓLICOS**

A coadministração de inibidores potentes da isoenzima CYP 3A4, incluindo os antifúngicos azólicos, pode aumentar de modo significativo a concentração plasmática dos BZDs que são primariamente metabolizados por essa isoenzima. Apesar de clotrimazol, fluconazol, miconazol e voriconazol inibirem menos a isoenzima CYP 3A4

do que itraconazol e cetoconazol, os fabricantes de alprazolam e triazolam contraindicam seu uso com qualquer antifúngico azólico. A mesma precaução deve ser aplicada ao midazolam oral e a altas doses por via IV. O uso concomitante de itraconazol e cetoconazol com alprazolam, midazolam oral e triazolam é considerado contraindicado. Terbinafina pode ser uma alternativa. Outra alternativa é considerar BZDs que não são metabolizados pela isoenzima CYP 3A4 (lorazepam, oxazepam, temazepam) em pacientes que necessitam usar o antifúngico azólico. Também ocorrem alterações farmacodinâmicas associadas à interação, que incluem aumento e prolongamento da sedação, aumento dos efeitos associados aos BZDs no EEG e aumento do prejuízo no desempenho psicomotor. Há alto grau de variabilidade desses efeitos entre os indivíduos. Além disso, dados limitados sugerem que o fluconazol, de forma intermitente (150 mg, 1 vez na semana), pode ser administrado com segurança com midazolam e possivelmente com outros BZDs. O lorazepam pode diminuir a concentração sérica de posaconazol.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► ANTI-HISTAMÍNICOS**

Ocorre aumento dos efeitos sedativos de ambas as substâncias. A azelastina nasal pode aumentar o efeito depressor do SNC de forma significativa, não devendo ser administrada em conjunto com BZDs.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES**

Um estudo com ratos demonstrou que AINEs do tipo inibidores não seletivos da ciclooxigenase e inibidores seletivos da ciclooxigenase-1 diminuíram o tempo de sono induzido pelo diazepam.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► ANTIPSICÓTICOS**

Na prática clínica, é importante a associação de BZDs a APs, principalmente para controle de quadros maníacos e psicóticos. Apesar de comumente empregados, a literatura indica mais efeitos negativos ou nulos do uso de BZDs como adjuvantes no tratamento da esquizofrenia, exceto quando predominam sintomas ansiosos. A coadministração leva à potencialização dos efeitos depressores do SNC de ambas as substâncias. Deve-se atentar para aumento da sedação, ataxia, disartria e intensificação da diminuição dos reflexos, além do aumento da depressão e, em altas doses, do déficit cognitivo. Particularmente em pacientes com DPOC, a associação de BZDs com clorpromazina pode provocar depressão respiratória. Mesmo que raramente, tem sido relatada hipotensão fatal e parada respiratória quando a clozapina é administrada com BZDs. A administração de inibidores da CYP 3A4 (p. ex., diazepam) em conjunto com aripiprazol e pimozida pode aumentar a dose destes, devendo-se monitorar com

cuidado os efeitos. Pode ser necessário ajustar suas doses. Deve-se evitar o uso concomitante de BZD parenteral e olanzapina IM, pelo risco aditivo de efeitos adversos (p. ex., depressão respiratória).

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► ANTIRRETROVIRAIS**

A delavirdina pode aumentar significativamente a concentração plasmática e os efeitos farmacológicos do alprazolam, do midazolam e do triazolam, sendo sua coadministração contraindicada. Isso se deve à inibição da isoenzima CYP 3A4 intestinal e hepática. A etravirina induz a CYP 3A4 e inibe a CYP 2C19, que são isoenzimas metabolizadoras do clobazam. Há um relato de caso de potencial interação entre essas 2 drogas, no qual se observou aumento do clobazam e do seu metabólito ativo, causando sintomas neurotóxicos.

Ver também *Benzodiazepínicos ► Inibidores da Protease*.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► APREPITANTO**

O aprepitanto inibe o metabolismo do midazolam e dobra seus níveis séricos após 5 dias de uso simultâneo. Espera-se que outros BZDs metabolizados pelo CYP 3A4 interajam da mesma forma (alprazolam, triazolam). Assim, é provável que a administração conjunta aumente a sedação e a extensão da amnésia provocada pelos BZDs, em especial o midazolam. Pode ser prudente reduzir a dose do BZD e monitorar com cuidado o paciente em uso simultâneo desses medicamentos.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► ARIPIPRAZOL**

Ver *Aripiprazol ► Benzodiazepínicos*.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► AZITROMICINA**

Ao contrário da eritromicina, que aumenta sensivelmente o efeito do midazolam, quase nenhum efeito foi encontrado com a azitromicina, sendo sua associação com o midazolam de menor risco clínico.

Ver também *Benzodiazepínicos ► Macrolídeos*.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► BLOQUEADORES H<sub>2</sub>**

Ver *Benzodiazepínicos ► Cimetidina*.

Ver *Benzodiazepínicos ► Ranitidina*.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► BOCEPREVIR**

Ver *Benzodiazepínicos ► Inibidores da Protease*.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► BOSENTANA**

A bosentana pode diminuir a concentração sérica dos substratos da isoenzima CYP 3A4. Deve-se monitorar o tratamento.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► BRIMONIDINA (TÓPICA)**

A brimonidina pode intensificar o efeito depressor do SNC dos BZDs.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► BUPRENORFINA**

A coadministração de buprenorfina com depressores do SNC está associada a aumento do risco de *overdose* por buprenorfina, depressão respiratória grave, coma e morte. Casos foram reportados no tratamento com buprenorfina em pacientes com adição de opioides. Sugere-se cuidado extremo ao prescrever buprenorfina combinada com BZDs ou outros depressores do SNC, podendo ser necessária a redução da dose de um ou de ambos os fármacos. A buprenorfina é relativamente contraindicada em pacientes com dependência de sedativos e hipnóticos, álcool e BZDs.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► CAFEÍNA**

Em doses farmacológicas (125 a 500 mg), a cafeína antagoniza os efeitos do lorazepam na redução da ansiedade e na lentificação psicomotora. Uma dose de 250 mg inibe moderadamente a sedação causada por 12 mg de midazolam.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► CARBAMAZEPINA**

A carbamazepina é uma indutora de enzimas hepáticas e, por esse motivo, provoca diminuição em até 50% dos níveis séricos de BZDs. Por induzir o CYP 3A, reduz a concentração sérica do midazolam a menos de 10% daquela encontrada em controles. Ela aumenta também o *clearance* do clonazepam. Ocorre, ainda, potencialização dos efeitos depressores do SNC de ambas as substâncias.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► CETAMINA**

A cetamina pode potencializar os efeitos sedativos dos BZDs. Deve-se monitorar a associação.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► CETOCONAZOL**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Antifúngicos Azólicos*.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► CICLOFOSFAMIDA**

Em ratos, tanto o clordiazepóxido quanto o diazepam e o oxazepam aumentaram a toxicidade do quimioterápico ciclofosfamida, provavelmente por indução das enzimas

microsomais que o transformam em seus metabólitos ativos. Não foi registrado efeito sobre sua atividade antitumoral.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► CIMETIDINA**

Apesar da pouca repercussão clínica, existe interação, podendo ocorrer aumento da sedação com a combinação. Dessa forma, deve-se considerar o uso de cimetidina com BZDs que não sofrem metabolismo oxidativo (p. ex., lorazepam) ou utilizar ranitidina, que não é um potente inibidor do CYP.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► CITALOPRAM**

Há relatos de associação favorável entre citalopram e BZDs no tratamento de diferentes problemas psiquiátricos, como, por exemplo, TP. Embora não tenha sido confirmado, parece que o alprazolam pode elevar os níveis séricos do citalopram.

Ver também *Benzodiazepínicos ► Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► CLARITROMICINA**

Ver *Benzodiazepínicos ► Macrolídeos*.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► CLONIDINA**

A clonidina aumenta os efeitos sedativos e até mesmo hipotensores dos BZDs.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► CLOTRIMAZOL**

O clotrimazol pode elevar os níveis séricos do diazepam, causando potencialização de seu efeito farmacológico.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► CLOZAPINA**

Com essa associação, pode ocorrer algum grau de depressão respiratória, sedação importante, salivação excessiva e ataxia. Deve-se ter atenção especial para pacientes com doença pulmonar, cardiovascular, hepática ou cerebral orgânica. Podem ocorrer, ainda, hipotensão e síncope. Também foi descrita a ocorrência de *delirium*. Há relato de morte súbita de um paciente em uso de clozapina que recebeu uma dose de lorazepam IV. As interações mais graves da literatura ocorreram ao ser introduzida a clozapina a um regime já estabelecido de BZDs. Por esse motivo, recomenda-se introduzir o BZD depois de ter sido alcançada uma dose terapêutica de clozapina. Uma alternativa para o manejo de ansiedade ou agitação que eventualmente podem ocorrer no início do tratamento com clozapina é associar uma pequena dose de neuroléptico convencional.

Ver também *Benzodiazepínicos* ► *Antipsicóticos*.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► DABRAFENIBE**

O dabrafenibe pode diminuir a concentração sérica dos substratos das isoenzimas CYP 3A4 e CYP 2C19. Deve-se optar por BZDs que não sofram metabolização por essas isoenzimas. Caso a terapia concomitante não possa ser evitada, deve-se monitorar os efeitos clínicos do BZD.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► DEXAMETASONA**

O uso prolongado de dexametasona pode induzir a atividade do CYP 3A4, o que diminui a concentração plasmática de seus substratos, como o triazolam.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► DIGOXINA**

Os BZDs aumentam os níveis séricos de digoxina. Ocorreu toxicidade por digoxina em pacientes idosos (especialmente depois dos 65 anos), e tem sido relatado aumento dos níveis séricos de digoxina em pacientes em uso concomitante de alprazolam. Assim, recomenda-se monitorar os efeitos da digoxina (p. ex., bradicardia) em qualquer paciente para o qual o alprazolam for adicionado ou reduzir a dose de digoxina, se necessário.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► DILTIAZEM**

Bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos podem diminuir o metabolismo dos BZDs, com exceção do bepridil. Deve-se considerar modificar o tratamento. Pode ocorrer aumento da sedação quando da administração conjunta de midazolam ou triazolam com diltiazem. Recomenda-se evitar essa associação ou reduzir a dose do BZD.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► DISSULFIRAM**

O dissulfiram diminui o *clearance* e intensifica os efeitos de alguns BZDs, como o diazepam e o clordiazepóxido, podendo ocorrer intoxicação. No entanto, parece não interferir no metabolismo de outros BZDs, como o alprazolam e o oxazepam, de modo que essa associação parece ser a mais recomendável. Existe um relato de caso em que o dissulfiram pode ter induzido intoxicação por temazepam.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► DROPERIDOL**

O uso de droperidol tem sido associado a prolongamento do intervalo QT no ECG, *torsades de pointes* e outras arritmias, além de morte súbita. A administração conjunta com BZDs deve ser feita com extremo cuidado, devendo a dose de droperidol ser

individualizada, e o ECG, assim como os sinais vitais, monitorados. Pode também ocorrer depressão respiratória.

#### **BENZODIAZEPÍNICOS ► DULOXETINA**

Há um relato de caso de desenvolvimento de alucinações visuais em um paciente de 78 anos com pródromos de demência por corpos de Lewy após a associação de duloxetina e lorazepam, que cessaram após a descontinuação desses fármacos.

#### **BENZODIAZEPÍNICOS ► ELETROCONVULSOTERAPIA**

Ver *Eletroconvulsoterapia* ► *Benzodiazepínicos*.

#### **BENZODIAZEPÍNICOS ► ERITROMICINA**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Macrolídeos*.

#### **BENZODIAZEPÍNICOS ► ERVAS DE AÇÃO CENTRAL**

A erva-de-São-João (hipérico) pode diminuir a concentração sérica dos substratos da isoenzima CYP 3A4, como os BZDs que são metabolizados por oxidação. Sabe-se que a erva-de-São-João reduz em 50% a biodisponibilidade oral do midazolam. Ervas de ação central podem potencializar o prejuízo motor causado pelo diazepam. Há um relato de semicoma induzido pela associação de *kava-kava* e alprazolam. Também foi referido o caso de um paciente que se automedicava com *Valeriana officinalis* L. e *Passiflora incarnata* L. durante o tratamento com lorazepam e desenvolveu tontura, tremor das mãos e fadiga muscular. Especula-se que os princípios ativos dessas ervas aumentem a ação inibitória gabaérgica dos BZDs.

#### **BENZODIAZEPÍNICOS ► ESTIRIPENTOL**

O estiripentol pode aumentar a concentração sérica dos substratos da isoenzima CYP 3A4 (p. ex., diazepam, alprazolam, clonazepam). Deve-se evitar a associação e considerar a troca do tratamento.

#### **BENZODIAZEPÍNICOS ► ESTRÓGENOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Anticoncepcionais Orais*.

#### **BENZODIAZEPÍNICOS ► FELBAMATO**

O felbamato aumenta os níveis do metabólito do clobazam. É prudente monitorar os efeitos sedativos, que podem estar aumentados com a combinação.

#### **BENZODIAZEPÍNICOS ► FENELZINA**

O emprego de BZDs e IMAOs no tratamento de transtornos de ansiedade e do humor é frequente. Existem relatos de efeitos negativos dessa interação, como o aparecimento de convulsões mioclônicas após descontinuar um regime combinado de alprazolam e fenelzina, devido à atuação dessas substâncias sobre os sistemas serotoninérgico e gabaérgico.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► FENITOÍNA**

A fenitoína diminui os níveis séricos dos BZDs por induzir o metabolismo do CYP 3A, reduzindo a concentração do midazolam a menos de 10% daquela encontrada nos controles e a do clonazepam em 50%. Diminui também a meia-vida do oxazepam. O diazepam, o clonazepam (principalmente) e o clordiazepóxido aumentam os níveis séricos da fenitoína e sua biodisponibilidade, podendo aumentar sua toxicidade, o que pode ser monitorado por medições plasmáticas.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► FENOBARBITAL**

O fenobarbital diminui os níveis séricos dos BZDs. Mesmo assim, ocorre potencialização dos efeitos depressores do SNC de ambas as substâncias.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► FLUCONAZOL**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Antifúngicos Azólicos*.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► FLUMAZENIL**

O flumazenil é um antagonista dos BZDs, inibindo, portanto, seus efeitos. Pode ser usado por via IV para reverter efeitos de superdosagem.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► FLUOXETINA**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► FLUPENTIXOL**

Ocorre aumento dos efeitos sedativos de ambas as substâncias.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► FLUVOXAMINA**

Os BZDs metabolizados por oxidação hepática (alprazolam, midazolam, triazolam) devem ser associados com cuidado, já que a fluvoxamina pode reduzir seu *clearance*. As concentrações plasmáticas de bromazepam foram aumentadas 2,4 vezes com múltiplas doses de fluvoxamina. O uso associado de fluvoxamina pode aumentar os níveis séricos e a meia-vida do alprazolam. A associação fluvoxamina-diazepam não é recomendada, devido à possibilidade de acúmulo do diazepam. Já os BZDs



metabolizados por glicuronidação hepática (lorazepam, oxazepam) não interagem com a fluvoxamina.

Ver também *Benzodiazepínicos* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► GABAPENTINA**

Não foi evidenciada nenhuma interação significativa entre essas substâncias. Pode ocorrer, entretanto, aumento dos efeitos sedativos.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► GRAPEFRUIT (POMELO, TORANJA)**

O suco pode diminuir o metabolismo dos BZDs metabolizados por oxidação.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► HEPARINA**

A injeção de 100 unidades de heparina causa rapidamente aumento de até 200% na fração livre do diazepam, do oxazepam e do clordiazepóxido, mas não altera os níveis do lorazepam. A ligação dos BZDs às proteínas plasmáticas retorna aos níveis basais em 30 a 45 minutos após a administração de heparina.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► INDINAVIR**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Inibidores da Protease*.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► INDOMETACINA**

A associação entre diazepam e indometacina parece não produzir aumento da sedação. Contudo, a tontura, um efeito colateral comum a ambas as substâncias, aumentou.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► INIBIDORES DA PROTEASE**

Parece que os inibidores da protease aumentam os níveis séricos e os efeitos farmacológicos de alguns BZDs. A administração em baixas doses e a curto prazo de ritonavir causa importante diminuição no *clearance* e aumento significativo dos efeitos clínicos do triazolam e do alprazolam. O ritonavir pode aumentar a concentração sérica de diazepam. Os fabricantes do ritonavir contraindicam o uso de clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam e triazolam, pois pode ocorrer sedação e depressão respiratória intensas. O saquinavir pode aumentar a concentração sérica de diazepam. Os fabricantes de saquinavir contraindicam o uso de midazolam e triazolam orais. O nelfinavir não deve ser utilizado em associação com triazolam. É contraindicada a coadministração de indinavir e alprazolam, devido à inibição da isoenzima CYP 3A4 intestinal e hepática causada pelo indinavir. Como regra, deve-se ter cuidado com os demais inibidores da protease, em especial com os inibidores mais potentes do CYP 3A4 (ritonavir e nelfinavir) quando associados aos BZDs que são

mais intensamente metabolizados por essa enzima (midazolam, triazolam e alprazolam). O boceprevir pode aumentar a concentração sérica do alprazolam, devendo-se considerar a modificação do tratamento ou a diminuição da dose do alprazolam e a monitoração cuidadosa de sintomas tóxicos. O telaprevir também pode aumentar a concentração sérica do alprazolam, devendo-se monitorar o paciente.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

O uso simultâneo de ISRSs e BZDs é empregado com frequência em pacientes que apresentam ansiedade e para combater efeitos colaterais dos primeiros. No entanto, os depressores do SNC podem intensificar os efeitos adversos dos ISRSs, mais especificamente o prejuízo psicomotor. Além disso, os ISRSs podem diminuir o metabolismo dos BZDs metabolizados pelas isoenzimas CYP 2D6, CYP 3A3/4 e CYP 2C19 (como alprazolam, bromazepam e diazepam). Esse efeito parece não ocorrer com o clonazepam. Dessa forma, a coadministração dessas medicações deve ser monitorada, principalmente em idosos, devendo-se ter atenção para efeitos sedativos e potencial necessidade de diminuição de dose.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► ISONIAZIDA**

A isoniazida parece reduzir o *clearance* do diazepam e do triazolam, sendo necessário monitorar graus de sedação e reduzir a dose do BZD, se necessário. Parece que o clonazepam e o oxazepam são alternativas que não interagem com a isoniazida.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► ISRADIPINO**

É um bloqueador de canal de cálcio que diminui em 20% a meia-vida do triazolam, mas não altera sua farmacodinâmica.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► ITRACONAZOL**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Antifúngicos Azólicos*.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► LAMOTRIGINA**

A lamotrigina reduz a concentração plasmática do clonazepam. Ao ser introduzida em uma polifarmacoterapia, ela pode desencadear síndrome de Stevens-Johnson, como foi o caso de uma paciente com síndrome de Lennox-Gastaut, que apresentou as erosões hemorrágicas características em membros e mucosas 1 mês após esse fármaco ter sido acrescentado a um esquema de AVP e clonazepam.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► LEVODOPA**

A levodopa pode ser antagonizada pelo diazepam, pelo nitrazepam e pelo clordiazepóxido, reduzindo de forma importante seus efeitos. Em pacientes que utilizam essa combinação, deve-se estar atento para a piora dos ECEs.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► LEVOMEPROMAZINA**

A associação entre levomepromazina e BZDs pode aumentar a sedação do paciente.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► LÍLIO**

A associação é bastante frequente e, inclusive, recomendada como adjuvante no tratamento de mania aguda (clonazepam adicionado ao lítio). Em geral, trata-se de uma combinação segura, existindo somente relatos esporádicos de efeitos adversos, como hipotermia profunda durante o tratamento com lítio e diazepam. A associação de lítio com bromazepam, alprazolam e clonazepam pode causar elevação dos níveis séricos do primeiro, provocando aumento da possibilidade de toxicidade. Assim, aconselha-se monitorar com mais frequência os níveis séricos do lítio em pacientes em uso de tais associações.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► LOXAPINA**

A loxapina pode aumentar os efeitos adversos do lorazepam, principalmente prolongando o estupor e causando depressão respiratória ou hipotensão. Deve-se monitorar o uso concomitante desses fármacos.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► MACONHA**

A associação de *Cannabis* com BZDs pode intensificar o efeito depressor do SNC.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► MACROLÍDEOS**

Os macrolídeos podem aumentar a concentração sérica do alprazolam. Os níveis séricos de midazolam e triazolam são elevados e prolongados de forma significativa pela eritromicina. Ocorrem efeitos similares com triazolam e claritromicina e com midazolam e claritromicina. Deve-se considerar que a azitromicina é possivelmente o macrolídeo de menor risco para a interação e optar por BZDs menos dependentes de metabolização pela isoenzima CYP 3A (lorazepam, oxazepam). A dose dos BZDs deve ser reduzida na presença de macrolídeos, a fim de evitar efeitos sedativos excessivos.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► MEPERIDINA**

Pode ocorrer aumento dos efeitos analgésicos e diminuição dos efeitos convulsivantes e letais da meperidina. Ocorre, ainda, potencialização dos efeitos sedativos e hipnóticos de ambos os fármacos.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► METADONA**

A associação com alprazolam aumenta o risco de *overdose* fatal por metadona. Os efeitos opioides da metadona são intensificados pela administração conjunta do diazepam. Os BZDs podem contribuir para as mortes por toxicidade por metadona ao aumentarem a obstrução das vias aéreas. O uso crônico de BZDs aumenta os níveis séricos de metadona, pelo fato de inibir as enzimas hepáticas que a metabolizam.

Ver também *Benzodiazepínicos ► Opioides*.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► MIANSERINA**

O uso concomitante de BZDs e mianserina causa aumento dos efeitos de ambos os medicamentos sobre o SNC, como sedação.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► MIRTAZAPINA**

Pode ocorrer aumento da sedação, por efeitos aditivos dessas substâncias, e prejuízo do desempenho psicomotor. Recomenda-se alertar os pacientes sobre esse risco.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► MITOTANO**

O mitotano pode diminuir a concentração sérica dos substratos da isoenzima CYP 3A4 (p. ex., diazepam, alprazolam, clonazepam), podendo ser necessário ajuste de dose dessa substância. Deve-se considerar modificar o tratamento (p. ex., lorazepam).

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► MODAFINILA**

Modafinila é um psicoestimulante utilizado para narcolepsia que difere em ação das anfetaminas e que causa indução da enzima CYP 3A4/5. Ela reduz a concentração plasmática do triazolam e sua meia-vida de eliminação. O alprazolam e o midazolam podem ser afetados de forma similar. Já o diazepam pode ter seus níveis séricos aumentados quando utilizado em conjunto com modafinila. Podem ser necessários ajustes de doses dos BZDs durante o uso simultâneo, com especial cuidado para a associação com diazepam, pelo risco potencial de sedação excessiva.

Ver também *Modafinila ► Diazepam*.

Ver também *Modafinila ► Midazolam*.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► MOXONIDINA**

A moxonidina é um anti-hipertensivo de ação central que tem o potencial de aumentar o comprometimento cognitivo causado pelo lorazepam. Os pacientes são desaconselhados a utilizar a associação ao dirigirem ou ao realizarem outras tarefas perigosas que exijam atenção.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► NALTREXONA**

A naltrexona, quando associada ao diazepam em voluntários sadios, causou mais sedação, ansiedade e fadiga do que o diazepam isolado, diminuindo os efeitos prazerosos deste, sem afetar o desempenho psicomotor.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► NELFINAVIR**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Inibidores da Protease*.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► NICOTINA**

O fumo causa indução de enzimas hepáticas, aumentando a eliminação do alprazolam, do lorazepam, do oxazepam e do diazepam. Pode também levar a redução no efeito sedativo causado pelos BZDs.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► OLANZAPINA**

Há aumento da sonolência e da hipotensão postural com a combinação, devendo-se usar com cuidado e em baixas doses.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► ÓLEO MINERAL**

O óleo mineral pode reduzir a absorção do diazepam no TGI.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► OMEPRAZOL**

Os inibidores da bomba de prótons podem aumentar a concentração sérica dos BZDs metabolizados por oxidação. As exceções são o lansoprazol, o pantoprazol e o rabeprazol. O omeprazol inibe o metabolismo hepático do diazepam em até 50%. Em um relato de caso, ataxia e sangramento gastrointestinal seguiram-se à associação de omeprazol com BZDs. Além desse, há também o relato de distúrbios na marcha atribuídos à toxicidade por BZDs em pacientes recebendo triazolam, lorazepam ou flurazepam com omeprazol.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► OPIOIDES**

A associação de opioides (como morfina, codeína, fentanila) com BZDs pode resultar em vasodilatação, hipotensão grave, depressão do SNC e respiratória, além de em prejuízos no funcionamento motor. Deve-se ter cuidado com a combinação, principalmente quando forem utilizadas as apresentações injetáveis.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► OXCARBAZEPINA**

A oxcarbazepina pode diminuir a concentração sérica dessas medicações.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► OXIBATO DE SÓDIO**

A associação entre BZDs e oxibato de sódio é contraindicada, pois o efeito depressivo (SNC e respiratório) do oxibato de sódio pode ser potencializado quando usado em concomitância com outros agentes sedativos e hipnóticos. Há risco aumentado de efeitos adversos graves, como depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda, síncope, coma e até morte.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► OXICODONA**

Há um relato de caso de morte por *overdose* de oxicodona, um analgésico opioide, em combinação com clonazepam.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► PALIPERIDONA**

A associação entre paliperidona e BZDs pode aumentar a sedação do paciente.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► PERICIAZINA**

Deve-se atentar para o risco de depressão respiratória com a associação.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► PIPOTIAZINA**

Deve-se atentar para o risco de depressão respiratória. Recomenda-se reduzir à metade a dose desses medicamentos quando a pipotiazina for introduzida, além da orientação de evitar bebida alcoólica.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► PRAMIPEXOL**

Depressores do SNC podem intensificar os efeitos sedativos do pramipexol, devendo-se monitorá-los.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► PROBENECIDA**

A probenecida reduz o *clearance* do adinazolam, do lorazepam e do nitrazepam e, provavelmente, do oxazepam, que é metabolizado da mesma forma. Pode haver aumento de efeitos sedativos e necessidade de ajustes de doses. Evidências limitadas sugerem que o temazepam não interage com a probenecida.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► PROMETAZINA**

Há potencialização dos efeitos sedativos de ambas as substâncias, podendo haver benefício com a utilização de doses menores desses fármacos. A combinação de lorazepam, prometazina e dexametasona mostrou-se eficaz em combater os efeitos eméticos da quimioterapia antineoplásica. Há um relato de reação anafilatoide produzida pelo emprego de temazepam e prometazina na pré-medicação anestésica.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► PROPRANOLOL**

O propranolol não interfere no *clearance* do lorazepam ou do alprazolam. A associação com oxazepam causou atraso no início de ação do BZD, bem como significativa hipotensão postural. O propranolol aumenta a meia-vida do bromazepam. Também causa ligeira alteração na farmacocinética do diazepam, sem resultar, contudo, em maiores efeitos clínicos.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► QUETIAPINA**

A associação com BZDs pode aumentar a sedação.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► QUINIDINA**

A quinidina pode aumentar os níveis séricos do diazepam.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► RANITIDINA**

A ranitidina não tem efeitos sobre o midazolam oral. A ranitidina e a nizatidina em doses terapêuticas de 300 mg, à noite, não alteraram o metabolismo hepático do diazepam. A ranitidina aumenta a absorção oral do triazolam por aumentar o pH estomacal.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► REBOXETINA**

Foi relatada ausência de interação; entretanto, pode ocorrer sonolência e aumento transitório da frequência cardíaca.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► RIFAMPICINA**

A rifampicina aumenta o *clearance* do diazepam (4 vezes), do midazolam, do nitrazepam, do triazolam, da zaleplona, do zolpidem e da zopiclona. Espera-se que os BZDs metabolizados de forma similar (clordiazepóxido, flurazepam) interajam da mesma maneira. Assim, considera-se que os efeitos dos fármacos dessa classe são quase totalmente anulados se a rifampicina for administrada. Parece que o temazepam é uma alternativa que não interage, podendo ser utilizado.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► RISPERIDONA**

A coadministração de risperidona e BZDs pode estar associada a aumento da sedação, incidência de hipotensão ortostática e síncope.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► RITONAVIR**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Inibidores da Protease*.

## **BENZODIAZEPÍNICOS ► SAQUINAVIR**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Inibidores da Protease*.

## **BENZODIAZEPÍNICOS ► SERTRALINA**

A sertralina provoca leve diminuição (13%) do *clearance* do diazepam, devendo-se fazer ajuste da dose caso ocorra sedação excessiva. Contudo, não altera nem a farmacocinética, nem a farmacodinâmica do alprazolam ou do clonazepam, podendo ser prescrita em associação, o que é comum na farmacoterapia de transtornos de ansiedade como TP e TAG. O tratamento prévio com BZDs não diminui a resposta à sertralina em pacientes com TP.

Ver também *Benzodiazepínicos* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

## **BENZODIAZEPÍNICOS ► SULFATO DE MAGNÉSIO**

O sulfato de magnésio pode intensificar os efeitos depressores do SNC dos BZDs. Deve-se administrar com cuidado.

## **BENZODIAZEPÍNICOS ► SULPIRIDA**

Ocorre potencialização dos efeitos depressores do SNC de ambas as substâncias, com aumento da sedação, ataxia, disartria e diminuição ainda maior da atenção e dos reflexos. A sulpirida em doses baixas pode provocar excitação, que é neutralizada com diazepam.

## **BENZODIAZEPÍNICOS ► SUVOREXANT**

O uso concomitante de BZDs e suvorexant provoca aumento dos efeitos de ambos os medicamentos sobre o SNC, como sedação.

## **BENZODIAZEPÍNICOS ► TALIDOMIDA**

Depressores do SNC podem intensificar os efeitos sedativos da talidomida. Deve-se evitar a associação de talidomida com BZDs.

## **BENZODIAZEPÍNICOS ► TELAPREVIR**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Inibidores da Protease*.

## **BENZODIAZEPÍNICOS ► TEOFILINA**

A teofilina e a aminofilina podem antagonizar os efeitos dos BZDs e da zopiclona.

## **BENZODIAZEPÍNICOS ► TIORIDAZINA**

O uso combinado pode aumentar os sintomas de depressão do SNC.



### **BENZODIAZEPÍNICOS ► TRANILCIPROMINA**

Parece não haver problemas maiores na associação de IMAOs com BZDs. Há aumento da sedação, que pode ser desejável. Na literatura, foram referidos 2 casos de sintomas coreiformes na associação de nitrazepam com IMAOs, de edema na associação de IMAOs com clordiazepóxido e de hepatotoxicidade na associação de alprazolam com fenelzina.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► TRAZODONA**

Pode ocorrer potencialização dos efeitos depressores sobre o SNC com o uso simultâneo de trazodona e BZDs.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► TRIEXIFENIDIL**

O uso de diazepam e triexifenidil acelera a regressão das reações distônicas que podem resultar da intolerância a metoclopramida.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► TRIFLUOPERAZINA**

O uso combinado pode aumentar os sintomas de depressão do SNC.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► TUBERCULOSTÁTICOS**

Em tuberculosos, o tratamento com isoniazida, etambutol e rifampicina diminuiu a meia-vida do diazepam. Recomenda-se ajuste de dose do diazepam para pacientes tuberculosos em quimioterapia. A isoniazida aumenta a meia-vida do triazolam, mas não altera a farmacocinética do oxazepam.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► VARFARINA**

Há descrição de inibição do efeito anticoagulante da varfarina pelo clordiazepóxido. Não há interação descrita entre ela e os demais BZDs.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► VENLAFAXINA**

A venlafaxina não inibe, *in vivo*, o metabolismo do alprazolam mediado pelo CYP 3A4. O diazepam parece não ter feito significativo sobre a cinética da venlafaxina ou de seus metabólitos. A venlafaxina, por sua vez, aumentou levemente o *clearance* do diazepam.

### **BENZODIAZEPÍNICOS ► VERAPAMIL**

Bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos podem diminuir o metabolismo dos BZDs, com exceção do bepridil. A administração conjunta de verapamil e dos BZDs midazolam e triazolam pode aumentar os efeitos sedativos

desses fármacos. Recomenda-se observar aumento de efeitos colaterais ou utilizar doses menores de midazolam e triazolam.

#### **BENZODIAZEPÍNICOS ► VIGABATRINA**

A vigabatrina pode aumentar o efeito depressor do SNC do clonazepam. Deve-se monitorar tais efeitos quando esses fármacos forem administrados juntos.

#### **BENZODIAZEPÍNICOS ► VORTIOXETINA**

A vortioxetina pode diminuir a metabolização dos BZDs.

#### **BENZODIAZEPÍNICOS ► ZOLPIDEM**

Ocorre aumento dos efeitos sedativos com a associação. A eliminação do zolpidem não é afetada pelos BZDs, e nem a destes pelo zolpidem.

#### **BENZODIAZEPÍNICOS ► ZOPICLONA**

A combinação pode causar aumento dos efeitos sedativos, especialmente em idosos. Recomenda-se cautela no uso da associação e monitoramento.



# BIPERIDENO

O biperideno apresenta biodisponibilidade de 29 a 33%, sendo metabolizado, sobretudo, por primeira passagem. A associação com outras medicações anticolinérgicas pode causar piora ou surgimento de efeitos colaterais por sinergismo de efeito.

## **BIPERIDENO ► ÁLCOOL**

O álcool, por deprimir o SNC, aumenta a sedação e o prejuízo cognitivo provocados pelo biperideno.

## **BIPERIDENO ► AMANTADINA**

Os efeitos anticolinérgicos se somam, podendo causar íleo paralítico, hipertermia, AVC e síndrome anticolinérgica. Os sintomas periféricos de intoxicação anticolinérgica incluem midríase, visão turva, febre, pele e mucosas secas, hiperemia de face, taquicardia, retenção urinária e constipação. Os sintomas centrais da intoxicação anticolinérgica incluem perda de memória, desorientação, incoerência, alucinações, psicose, *delirium*, hiperatividade, movimentos estereotipados e convulsões.

## **BIPERIDENO ► ANTIARRÍTMICOS**

A associação do biperideno com certos antiarrítmicos, como a quinidina, pode levar à potencialização dos efeitos anticolinérgicos de ambos os fármacos, aumentando o risco de síndrome anticolinérgica central.

## **BIPERIDENO ► ANTIDIARREICOS**

Os antidiarreicos podem diminuir a absorção dos anticolinérgicos e, como consequência, seu efeito terapêutico.

## **BIPERIDENO ► ANTI-HISTAMÍNICOS**

Pode ocorrer potencialização dos efeitos anticolinérgicos de ambas as substâncias, aumentando o risco de síndrome anticolinérgica central.

## **BIPERIDENO ► ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS**

O biperideno é utilizado com frequência associado a APs para combater seus ECEs. Entretanto, na associação com APs de baixa potência (fenotiazinas), pode ocorrer potencialização dos efeitos anticolinérgicos e o aparecimento de uma síndrome semelhante à intoxicação atropínica, com midríase, taquicardia sinusal, confusão mental, retenção urinária, boca seca e febre. Pode ocorrer, ainda, um quadro de agitação, confusão mental e *delirium*, bem como íleo paralítico. O risco é maior em pacientes idosos ou debilitados. O biperideno também pode diminuir o efeito farmacológico das fenotiazinas, pela inibição da absorção gastrointestinal destas devido ao antagonismo de seus efeitos farmacológicos.

#### **BIPERIDENO ► APOMORFINA**

Os efeitos sedativos são potencializados com a associação, que deve ser evitada, pelo risco de desencadear sono durante atividades diárias.

#### **BIPERIDENO ► ATROPINA**

Os efeitos anticolinérgicos são somados, podendo ocorrer íleo paralítico, hipertermia, AVC e síndrome anticolinérgica.

#### **BIPERIDENO ► BARBITÚRICOS**

Os barbitúricos, por deprimirem o SNC, podem aumentar a sedação e o prejuízo cognitivo provocados pelo biperideno.

#### **BIPERIDENO ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Os efeitos sedativos são potencializados, e a combinação deve ser monitorada, devido ao risco de induzir depressão central e/ou respiratória, em especial em pacientes idosos ou clinicamente debilitados.

#### **BIPERIDENO ► BETABLOQUEADORES**

Os agentes anticolinérgicos tendem a causar tonturas e outros sintomas decorrentes de depressão do SNC, que podem ser aditivos aos causados pelos  $\beta$ -bloqueadores. Além disso, também podem aumentar a frequência cardíaca e neutralizar os efeitos terapêuticos dos  $\beta$ -bloqueadores.

#### **BIPERIDENO ► BUSPIRONA**

Os efeitos sedativos são potencializados, e a combinação deve ser monitorada, pelo risco de induzir depressão central e/ou respiratória, em especial em pacientes idosos ou clinicamente debilitados.

### **BIPERIDENO ► CARBAMAZEPINA**

Os efeitos sedativos são potencializados, e a combinação deve ser monitorada, pelo risco de induzir depressão central e/ou respiratória, em especial em pacientes idosos ou clinicamente debilitados.

### **BIPERIDENO ► CARBIDOPA**

A associação pode potencializar os efeitos antiparkinsonianos de ambas as substâncias. Deve-se ficar atento ao desenvolvimento de quadros psicóticos, em virtude de aumento dos efeitos anticolinérgicos. No entanto, o biperideno retarda a absorção da carbidopa e, com isso, altera o tempo de início, a intensidade e a duração de seus efeitos na DP. É difícil prever qual dessas interações prevalecerá. Esta é, entretanto, uma associação que costuma ser utilizada na clínica.

### **BIPERIDENO ► CLOMIPRAMINA**

Pode ocorrer aumento dos efeitos anticolinérgicos, razão pela qual essa associação requer controle maior do paciente e, conforme o caso, ajuste cuidadoso da dose.

### **BIPERIDENO ► CLOZAPINA**

O biperideno raramente é utilizado com APAs, ainda que estes, em princípio, não causem ECEs. A associação, porém, poderá provocar potencialização dos efeitos anticolinérgicos, que são bastante intensos com a clozapina.

### **BIPERIDENO ► FENELZINA**

O uso combinado de IMAOs com substâncias anticolinérgicas pode potencializar os efeitos destas últimas.

### **BIPERIDENO ► FLUFENAZINA**

A associação, embora utilizada para combater os efeitos colaterais da flufenazina, pode intensificar os efeitos colaterais anticolinérgicos (confusão, alucinações, pesadelos) desta.

### **BIPERIDENO ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

Podem agravar-se os efeitos anticolinérgicos.

### **BIPERIDENO ► LEVODOPA**

A associação de biperideno com levodopa pode potencializar os efeitos antiparkinsonianos de ambos. Deve-se atentar para o desenvolvimento de quadros psicóticos, em virtude de aumento dos efeitos anticolinérgicos. No entanto, o

biperideno retarda a absorção da levodopa e, com isso, pode alterar o tempo de início, a intensidade e a duração de seus efeitos na DP. É difícil prever qual dessas consequências irá prevalecer. Trata-se, entretanto, de uma associação que, eventualmente, é utilizada na clínica.

#### **BIPERIDENO ► MEPERIDINA**

Pode ocorrer potencialização dos efeitos anticolinérgicos de ambas as substâncias, aumentando o risco de síndrome anticolinérgica central.

#### **BIPERIDENO ► OLANZAPINA**

O biperideno raramente é utilizado com APAs, ainda que estes, em princípio, não causem ECEs. A associação, contudo, pode potencializar os efeitos anticolinérgicos de ambas as substâncias.

#### **BIPERIDENO ► PROMETAZINA**

Agentes com propriedades anticolinérgicas, quando associados, aumentam o risco de efeitos parassimpáticos excessivos, que podem desencadear íleo paralítico, hipertermia, AVC e síndrome anticolinérgica.

#### **BIPERIDENO ► REMOXIPRIDA**

Doses únicas de biperideno e remoxiprida não demonstraram interações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas.

#### **BIPERIDENO ► RISPERIDONA**

O biperideno raramente é utilizado com APAs, ainda que estes, em princípio, não causem ECEs. A associação, contudo, pode provocar potencialização dos efeitos anticolinérgicos de ambas as substâncias.

#### **BIPERIDENO ► SAIS DE POTÁSSIO (BICARBONATO DE POTÁSSIO E CLORETO DE POTÁSSIO)**

O biperideno e outras substâncias de ação anticolinérgica potencializam o risco de dano ao TGI quando associados a formulações orais de potássio (bicarbonato de potássio e cloreto de potássio). O mecanismo da lesão envolve o aumento do tempo do trânsito gastrointestinal, associado à diminuição da motilidade gástrica e intestinal causada pelos agentes anticolinérgicos, criando maior concentração de íons de potássio em contato com a mucosa. Formulações sólidas (tabletes dissolvíveis) de cloreto de potássio estão associadas a sangramento do TGI superior e a pequenas ulcerações do intestino delgado, estenose, perfuração e obstrução. Assim, a combinação está

terminantemente contraindicada.

#### **BIPERIDENO ► TOPIRAMATO**

O uso concomitante desses agentes pode potencializar os efeitos adversos do topiramato, como hipertermia e sedação.

#### **BIPERIDENO ► TRANILCIPROMINA**

O uso combinado de IMAOs com uma substância anticolinérgica pode potencializar os efeitos colaterais desta última, causando boca seca, constipação e até mesmo *delirium* e íleo paralítico em idosos.

#### **BIPERIDENO ► TRICÍCLICOS**

Pode haver potencialização dos efeitos anticolinérgicos (principalmente com amitriptilina, doxepina, imipramina e clomipramina) e o aparecimento de uma síndrome semelhante à intoxicação atropínica, com midríase, taquicardia sinusal, confusão mental, retenção urinária, boca seca e febre. Pode ocorrer, ainda, um quadro de agitação, confusão mental e *delirium*, bem como íleo paralítico. O risco é maior para pacientes idosos ou debilitados.

#### **BIPERIDENO ► ZOLPIDEM**

Pode ocorrer potencialização dos efeitos sedativos, com depressão central e/ou respiratória. Aconselha-se monitorar de forma mais específica pacientes idosos ou clinicamente debilitados.



# BUPRENORFINA

A buprenorfina é metabolizada principalmente pela isoenzima CYP 3A4, e o uso conjunto de inibidores ou indutores dessa isoenzima deve ser monitorado. A administração conjunta com outros depressores do SNC, como opioides, BZDs e álcool, pode configurar uma situação grave, levando a depressão respiratória mesmo em doses terapêuticas. A administração conjunta com medicações sedativas deve ser evitada, e, quando for necessária, deve-se monitorar o nível de sedação.

## **BUPRENORFINA ► ÁLCOOL**

A administração combinada acarreta maior depressão do SNC, pois a buprenorfina aumenta as concentrações séricas do álcool. A combinação deve ser evitada.

## **BUPRENORFINA ► ANESTÉSICOS LOCAIS**

A buprenorfina potencializa os efeitos dos anestésicos locais.

## **BUPRENORFINA ► ANTIFÚNGICOS AZÓLICOS**

Recomenda-se monitorar os efeitos clínicos, pelo risco de intoxicação por buprenorfina, pois o cetoconazol e outros agentes azólicos são inibidores fortes do citocromo 3A4.

## **BUPRENORFINA ► ANTI-HISTAMÍNICOS**

A administração combinada acarreta maior depressão do SNC.

## **BUPRENORFINA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos ► Buprenorfina*.

## **BUPRENORFINA ► CARBAMAZEPINA**

O metabolismo da buprenorfina pode ser aumentado pela combinação, pois a carbamazepina é um indutor forte do CYP 3A4.

## **BUPRENORFINA ► CETOCONAZOL**

Ver *Buprenorfina ► Antifúngicos Azólicos*.



### **BUPRENORFINA ► CIMETIDINA**

Há relatos de depressão respiratória grave com o uso combinado de analgésicos opioides e cimetidina.

### **BUPRENORFINA ► CLORPROMAZINA**

A administração combinada acarreta maior depressão do SNC.

### **BUPRENORFINA ► ERITROMICINA**

Ver *Buprenorfina* ► *Macrolídeos*.

### **BUPRENORFINA ► ERVAS DE AÇÃO CENTRAL**

Recomenda-se evitar o uso concomitante de buprenorfina com erva-de-São-João (hipérico), valeriana e *kava-kava*, pois todas elas potencializam o efeito depressor central.

### **BUPRENORFINA ► FENITOÍNA**

O metabolismo da buprenorfina pode estar aumentado pela combinação, pois a fenitoína é um indutor forte do CYP 3A4.

### **BUPRENORFINA ► FENOBARBITAL**

O metabolismo da buprenorfina pode estar aumentado pela combinação, pois o fenobarbital é um indutor forte do CYP 3A4.

### **BUPRENORFINA ► FENTANILA**

A administração concomitante produz analgesia adequada e prolongada, depressão respiratória mínima e despertar rápido.

### **BUPRENORFINA ► HALOTANO**

A atividade da buprenorfina pode ser aumentada ou prolongada.

### **BUPRENORFINA ► INDINAVIR**

Recomenda-se monitorar o paciente, pelo risco de intoxicação, pois o indinavir é um inibidor forte do CYP 3A4.

### **BUPRENORFINA ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

Os IMAOs podem potencializar os efeitos depressores da buprenorfina no SNC. Essa associação é contraindicada.

## **BUPRENORFINA ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

Por ser um inibidor fraco do CYP 2D6, a buprenorfina pode causar aumento sérico e toxicidade dos ISRSs.

## **BUPRENORFINA ► ISONIAZIDA**

Há risco de toxicidade pela buprenorfina, pois a isoniazida é um inibidor forte do CYP 3A4. Recomenda-se monitorar o paciente.

## **BUPRENORFINA ► ITRACONAZOL**

Há risco de toxicidade pela buprenorfina, pois o itraconazol é um inibidor forte do CYP 3A4. Recomenda-se monitorar o paciente.

## **BUPRENORFINA ► MACROLÍDEOS**

Antibióticos macrolídeos inibem a atividade da enzima CYP 3A4 e podem reduzir o metabolismo da buprenorfina. Recomenda-se monitorar o paciente, pelo risco de intoxicação.

## **BUPRENORFINA ► METADONA**

A buprenorfina, por ser um agonista opioide parcial, pode precipitar uma síndrome de abstinência de opioides em pacientes em uso crônico de metadona. No entanto, pode ser utilizada com a finalidade de reverter a depressão respiratória causada por altas doses de metadona.

## **BUPRENORFINA ► MICONAZOL**

Há risco de toxicidade por buprenorfina, pois o miconazol é um inibidor forte do CYP 3A4. Recomenda-se monitorar o paciente.

## **BUPRENORFINA ► NALTREXONA**

A naltrexona pode ser associada à buprenorfina na desintoxicação de opioides. A administração concomitante ou dentro de 7 a 10 dias após o uso de opioides pode induzir uma síndrome de abstinência aguda ou exacerbar uma já existente.

## **BUPRENORFINA ► NELFINAVIR**

Recomenda-se monitorar o risco de intoxicação por buprenorfina, pois o nelfinavir é um inibidor forte do CYP 3A4.

## **BUPRENORFINA ► OXCARBAZEPINA**

A oxcarbazepina pode diminuir a concentração sérica de buprenorfina.

#### **BUPRENORFINA ► PROPOFOL**

Recomenda-se monitorar o risco de intoxicação, pois o propofol é um inibidor forte do CYP 3A4.

#### **BUPRENORFINA ► QUETIAPINA**

A combinação pode aumentar a sedação.

#### **BUPRENORFINA ► QUINIDINA**

Recomenda-se monitorar o risco de intoxicação, pois a quinidina é um inibidor forte do CYP 3A4.

#### **BUPRENORFINA ► RIFAMPICINA**

O metabolismo da buprenorfina pode estar aumentado pela combinação, pois a rifampicina é um indutor forte do CYP 3A4. Os pacientes que usam buprenorfina devem ser monitorados em relação aos sinais de retirada quando iniciada rifampicina.

#### **BUPRENORFINA ► RITONAVIR**

Recomenda-se monitorar o paciente, pelo risco de intoxicação, pois o ritonavir é um inibidor forte do CYP 3A4.

#### **BUPRENORFINA ► SAQUINAVIR**

Recomenda-se monitorar o paciente, pelo risco de intoxicação, pois o saquinavir é um inibidor moderado do CYP 3A4.



# BUPROPIONA

A bupropiona é metabolizada, principalmente, pelo citocromo CYP 2B6 e inibe fracamente a isoenzima CYP 2D6.

## **BUPROPIONA ► ÁCIDO VALPROICO**

Ver *Ácido Valproico* ► *Bupropiona*.

## **BUPROPIONA ► ÁLCOOL**

A bupropiona antagoniza a hipovigilância e a sedação produzidas pelo álcool. Sem efeitos sobre a sensação de embriaguez, reduz também o retardo psicomotor causado pelo álcool. Entretanto, embora o álcool não provoque interferências maiores na farmacocinética da bupropiona, há relatos de eventos neuropsiquiátricos ou de redução da tolerância ao álcool em pacientes usando bupropiona. Isso, somado à possibilidade de diminuição do limiar convulsivo, sugere que o consumo de álcool deva ser diminuído ou evitado durante o uso da bupropiona.

## **BUPROPIONA ► AMANTADINA**

O fabricante da bupropiona adverte sobre maior incidência de efeitos indesejáveis (náuseas, vômitos, excitação, inquietação e tremor postural) quando o fármaco é usado em combinação com amantadina, um agonista dopaminérgico. É aconselhado o monitoramento do paciente e utilização inicial de baixas doses de bupropiona quando já houver uso de amantadina. Além disso, pode ocorrer um quadro de *delirium* com o uso da combinação.

## **BUPROPIONA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Bupropiona*.

## **BUPROPIONA ► ANTIPSICÓTICOS**

A bupropiona associada a fenotiazinas pode provocar convulsões ao reduzir o limiar convulsivo. Além disso, é previsto que a bupropiona iniba o metabolismo do haloperidol, da risperidona e da tioridazina. Os fabricantes recomendam que, se qualquer um desses fármacos for adicionado à bupropiona já em uso, sejam utilizadas

as menores doses da faixa terapêutica. Caso a bupropiona seja adicionada a um tratamento com um desses APs já em uso, deve-se considerar a possibilidade de reduzir as doses destes.

Ver *Bupropiona* ► *Haloperidol*.

Ver *Bupropiona* ► *Risperidona*.

Ver *Bupropiona* ► *Tioridazina*.

Ver *Bupropiona* ► *Ziprasidona*.

### **BUPROPIONA ► BETABLOQUEADORES**

A bupropiona inibe fracamente a enzima CYP 2D6 e, portanto, pode aumentar o nível sérico de substâncias metabolizadas por essa enzima, como os  $\beta$ -bloqueadores. Se a bupropiona for adicionada ao tratamento, deve-se considerar a redução da dose da substância original. Se outra substância for adicionada à bupropiona, deve-se usá-la em sua menor dose eficaz.

### **BUPROPIONA ► BLOQUEADORES H<sub>2</sub>**

Alguns pacientes que experimentaram alucinações visuais quando em uso de bupropiona estavam utilizando concomitantemente bloqueadores H<sub>2</sub>. Estudos com animais sugerem que a bupropiona pode interferir na absorção desses medicamentos, os quais, especialmente em idosos ou pacientes muito debilitados, já foram relacionados a casos de *delirium*.

### **BUPROPIONA ► BROMOCRIPTINA**

Pode ocorrer um quadro de *delirium* quando bromocriptina, um agonista dopaminérgico, for utilizada juntamente com bupropiona.

### **BUPROPIONA ► CAPTOPRIL**

A bupropiona inibe fracamente a enzima CYP 2D6 e, portanto, pode aumentar o nível sérico de substâncias metabolizadas por essa enzima, como o captopril. Se a bupropiona for adicionada ao tratamento, deve-se considerar a redução da dose da substância original. Se outra substância for adicionada à bupropiona, deve-se iniciar com a menor dose eficaz.

### **BUPROPIONA ► CARBAMAZEPINA**

A associação de anticonvulsivantes estabilizadores do humor com bupropiona vem sendo utilizada como estratégia para diminuir o risco de viradas maníacas e ciclagem

rápida. Sabe-se que a carbamazepina induz o metabolismo hepático da bupropiona, aumentando os níveis séricos de seu metabólito, a hidroxibupropiona, mas são necessárias investigações acerca das implicações clínicas desse fato. Recomenda-se que se observe se há redução de eficácia da bupropiona e/ou aumento de sua toxicidade com a combinação. Além disso, é importante lembrar que a bupropiona é contraindicada a pacientes com epilepsia.

#### **BUPROPIONA ► CICLOFOSFAMIDA**

A ciclofosfamida inibe o metabolismo da bupropiona, aumentando seu nível sérico. Recomenda-se diminuir a dose da bupropiona se ocorrerem efeitos adversos, como boca seca e insônia.

#### **BUPROPIONA ► CIMETIDINA**

A cimetidina induz o metabolismo hepático da bupropiona, alterando seus níveis séricos.

#### **BUPROPIONA ► CODEÍNA E DI-HIDROCODEÍNA**

A bupropiona inibe a enzima CYP 2D6 e, portanto, pode aumentar o nível sérico de substâncias metabolizadas por essa enzima. Se for adicionada ao tratamento, deve-se considerar a redução da dose da substância original. Se outra substância for adicionada à bupropiona, deve-se usar sua menor dose eficaz.

#### **BUPROPIONA ► CORTICOSTEROIDES SISTÊMICOS**

A bupropiona associada a corticosteroides sistêmicos pode provocar convulsões por redução do limiar convulsivo. Recomenda-se evitar essa combinação, a menos que os benefícios sejam superiores ao risco. Nesses casos, a dose máxima de bupropiona deve ser de 150 mg.

#### **BUPROPIONA ► DIGOXINA**

A bupropiona pode diminuir os níveis séricos da digoxina. A combinação requer cuidados como o ajuste da dose da digoxina após a introdução ou a retirada da bupropiona, a fim de evitar falha no tratamento ou toxicidade, respectivamente.

#### **BUPROPIONA ► DROPERIDOL**

A combinação pode predispor a cardiotoxicidade, por meio da síndrome do intervalo QT longo.

#### **BUPROPIONA ► DULOXETINA**

Pode ocorrer elevação do nível sérico de duloxetina e aumento do risco de convulsões.

#### **BUPROPIONA ► EFAVIRENZ**

Estudos *in vitro* sugerem que o efavirenz inibe a hidroxilação da bupropiona, podendo aumentar sua concentração plasmática.

#### **BUPROPIONA ► ELETROCONVULSOTERAPIA**

Ver *Eletroconvulsoterapia* ► *Bupropiona*.

#### **BUPROPIONA ► ERVAS DE AÇÃO CENTRAL**

Existe maior risco de depressão central quando da associação de bupropiona com valeriana, erva-de-São-João (hipérico) ou *kava-kava*. Há um relato de caso de desenvolvimento de mania com a associação de bupropiona com hipérico.

#### **BUPROPIONA ► FENITOÍNA**

A fenitoína reduz os níveis séricos da bupropiona, podendo diminuir seus efeitos.

#### **BUPROPIONA ► FENOBARBITAL**

O fenobarbital induz o metabolismo hepático da bupropiona, alterando seus níveis séricos. Além disso, a bupropiona, por reduzir o limiar convulsivo, está contraindicada a pacientes epiléticos.

#### **BUPROPIONA ► FLUOXETINA**

Existem vários relatos de efeitos colaterais na combinação de bupropiona com fluoxetina: mioclonia progredindo para *delirium*, falta de coordenação, bradicinesia e ansiedade, ataques de pânico e diarreia. No entanto, um caso de depressão bipolar com ansiedade generalizada obteve melhora com essa associação. Existem duas possíveis explicações para essa interação: o agonismo de ambas as substâncias nos sistemas adrenérgico e dopaminérgico, o que induziria, inclusive, quadros de *delirium* semelhantes aos causados pelas anfetaminas, e a competição pelas proteínas séricas, o que aumentaria a fração livre de ambas, induzindo a toxicidade. Assim, recomenda-se cautela nessa associação, garantindo que haja um espaço de várias semanas entre a administração de uma e outra, a fim de que sejam excretados todos os metabólitos. Depois de um *wash-out* de 2 semanas, 39 pacientes com disfunções sexuais decorrentes do tratamento com fluoxetina foram submetidos a um curso de 8 semanas de tratamento com bupropiona. Destes, 94% haviam recuperado o funcionamento sexual normal, e 81% haviam, inclusive, experimentado melhora de sua condição basal. Assim, a bupropiona mostrou-se um antidepressivo apropriado para pacientes que sofrem de

disfunção sexual durante o tratamento com fluoxetina ou para aqueles cuja disfunção sexual é uma preocupação relevante. Outro relato de uma série de casos mostrou que a combinação é efetiva em pacientes depressivos que não responderam a monoterapia.

Ver também *Bupropiona* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

### **BUPROPIONA ► FLUVOXAMINA**

A combinação desses dois medicamentos parece ter um efeito favorável sobre sintomas depressivos sem aumentar os efeitos colaterais. Em 70% dos casos, houve melhora sintomática com o uso diário da combinação e não houve diferença quanto aos efeitos adversos. Um ensaio mostrou que a bupropiona reverteu a disfunção sexual causada pelos ISRSs em 66% dos pacientes; 69% obtiveram melhora dos sintomas depressivos, enquanto 15% descontinuaram o tratamento devido ao surgimento de efeitos adversos, como ansiedade e tremor. A bupropiona é eficaz em melhorar a fadiga induzida pela fluvoxamina, mas a associação deve ser usada com cuidado, pois pode ocorrer diminuição do limiar convulsivo, confusão, *delirium*, ansiedade, pânico, psicose ou precipitação de mania.

Ver também *Bupropiona* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

### **BUPROPIONA ► HALOPERIDOL**

Em virtude de seus efeitos dopaminérgicos, pode haver maior risco de exacerbação dos sintomas psicóticos com a associação de bupropiona. Além disso, a bupropiona inibe o metabolismo do haloperidol. Recomenda-se tomar cuidado com a associação. Deve-se iniciar com a menor dose terapêutica do haloperidol em pacientes que já estiverem usando bupropiona ou considerar a redução dele naqueles em que a bupropiona for adicionada.

Ver também *Bupropiona* ► *Antipsicóticos*.

### **BUPROPIONA ► HIPOGLICEMIANTE ORAIS E INSULINA**

Mesmo não havendo interação farmacocinética, pacientes diabéticos em uso de hipoglicemiantes orais e insulina já estão mais expostos ao risco de convulsões. Assim, recomenda-se evitar essa combinação, a menos que os benefícios sejam superiores ao risco. Nesses casos, a dose máxima de bupropiona deve ser de 150 mg.

### **BUPROPIONA ► IMIPRAMINA**

Ver *Bupropiona* ► *Antidepressivos Tricíclicos*.

### **BUPROPIONA ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**



O uso concomitante de IMAOs e bupropiona pode provocar crises hipertensivas graves. O IMAO deve ser interrompido pelo menos 2 semanas antes do uso da bupropiona.

### **BUPROPIONA ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

Os ISRSs que inibem o CYP 2D6, como a fluoxetina e a paroxetina, podem elevar os níveis séricos de bupropiona. Assim, esta deve ser iniciada na menor dose habitual. Todavia, como a própria bupropiona também inibe fracamente a mesma enzima, pode-se considerar, ainda, redução da dose de fluoxetina. A associação também pode desencadear psicose, mania, síndrome serotoninérgica e hipersexualidade. Os fabricantes da bupropiona recomendam cuidado na associação do medicamento com ISRSs (fluoxetina, paroxetina e sertralina). Porém, em estudos, a combinação foi bem tolerada mesmo por pacientes geriátricos e clinicamente debilitados. O uso associado de bupropiona parece ter um efeito favorável sobre disfunções sexuais causadas pelos ISRSs; pode, no entanto, aumentar os efeitos adversos, como ansiedade e tremor.

Ver também *Bupropiona* ► *Fluoxetina*.

Ver também *Bupropiona* ► *Fluvoxamina*.

Ver também *Bupropiona* ► *Paroxetina*.

Ver também *Bupropiona* ► *Sertralina*.

### **BUPROPIONA ► LAMOTRIGINA**

Não existem evidências consistentes de que ocorra aumento da concentração plasmática da lamotrigina com o uso associado de bupropiona.

### **BUPROPIONA ► LEVODOPA**

Pode ocorrer um quadro de *delirium* quando levodopa, um agonista dopaminérgico, for utilizada em conjunto com bupropiona. O fabricante refere que o uso simultâneo deve ser feito com cuidado. Dados clínicos limitados sugerem maior incidência de efeitos indesejáveis (náusea, vômitos, inquietação, tremor postural). Sugere-se iniciar com doses pequenas, que podem ser elevadas de forma gradual.

### **BUPROPIONA ► LÍTIO**

É comum, na prática clínica, o uso de bupropiona associada a lítio. Porém, existem relatos isolados de que tal combinação teria provocado convulsões, *delirium*, psicose e alterações da sensopercepção, especialmente visuais.

### **BUPROPIONA ► LORATADINA**

A bupropiona inibe a isoenzima CYP 2D6 e, portanto, pode aumentar o nível sérico de substâncias metabolizadas por ela. Se a bupropiona for adicionada ao tratamento, deve-se considerar a redução da dose da substância original. Se outra substância for adicionada a ela, deve ser administrada em sua menor dose eficaz.

### **BUPROPIONA ► METILFENIDATO**

A bupropiona pode inibir o metabolismo do metilfenidato e, com isso, aumentar seus níveis séricos. Sugere-se atenção quanto ao potencial efeito aditivo farmacodinâmico nas concentrações de noradrenalina e dopamina. A utilização desses medicamentos também pode diminuir o limiar convulsivo.

### **BUPROPIONA ► METOPROLOL**

Recomenda-se tomar cuidado com a associação, pois a bupropiona inibe o metabolismo do metoprolol. Sugere-se iniciar com a menor dose terapêutica do metoprolol em pacientes que já estiverem usando bupropiona ou considerar a redução dele naqueles em que a bupropiona for adicionada ao esquema.

### **BUPROPIONA ► MOCLOBEMIDA**

A moclobemida pode aumentar os efeitos hipertensivos da bupropiona. A combinação é contraindicada.

### **BUPROPIONA ► NELFINAVIR**

Estudos *in vitro* sugerem que o nelfinavir inibe a hidroxilação da bupropiona, podendo aumentar sua concentração plasmática.

### **BUPROPIONA ► NICOTINA**

O uso concomitante de bupropiona e adesivo de nicotina aumentou o risco de hipertensão em um grupo de pacientes que realizava tratamento para tabagismo. Os que utilizavam somente adesivo ou somente bupropiona apresentaram menos complicações relacionadas à PA.

### **BUPROPIONA ► NORTRIPTILINA**

Ver *Bupropiona* ► *Antidepressivos Tricíclicos*.

### **BUPROPIONA ► ORFENADRINA**

A orfenadrina inibe o metabolismo da bupropiona, aumentando seu nível sérico.

### **BUPROPIONA ► PAROXETINA**

A associação é utilizada, eventualmente, para potencializar a paroxetina ou para combater seus efeitos colaterais. A bupropiona é eficaz em melhorar a fadiga induzida pela paroxetina, mas a associação deve ser usada com cuidado, pois pode ocorrer diminuição do limiar convulsivo, confusão, *delirium*, ansiedade, pânico, psicose ou precipitação de mania. Há leve inibição do metabolismo da bupropiona pela paroxetina.

Ver também *Bupropiona ► Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

### **BUPROPIONA ► PROMETAZINA**

A bupropiona aumenta o nível de prometazina por inibição do CYP 2D6, além de diminuir o limiar convulsivo.

### **BUPROPIONA ► QUINIDINA**

A bupropiona associada à quinidina pode provocar convulsões por redução do limiar convulsivo. Recomenda-se evitar essa combinação, a menos que os benefícios sejam superiores ao risco. Nesse caso, a dose máxima de bupropiona deve ser de 150 mg.

### **BUPROPIONA ► QUINOLONAS**

A bupropiona associada a uma quinolona pode provocar convulsões por redução do limiar convulsivo. Recomenda-se evitar essa combinação, a menos que os benefícios sejam superiores ao risco. Nesses casos, a dose máxima de bupropiona deve ser de 150 mg.

### **BUPROPIONA ► RISPERIDONA**

Recomenda-se tomar cuidado com a associação, pois a bupropiona inibe o metabolismo da risperidona. Assim, deve-se iniciar com a menor dose terapêutica de risperidona em pacientes que já estiverem usando bupropiona ou considerar a redução dela naqueles em que a bupropiona for adicionada ao esquema.

Ver também *Bupropiona ► Antipsicóticos*.

### **BUPROPIONA ► RITONAVIR**

O ritonavir aumenta a concentração plasmática da bupropiona, por inibir fortemente o metabolismo do CYP 2D6, aumentando, também, o risco de intoxicação. Recomenda-se evitar essa associação. Trata-se de uma interação potencialmente danosa.

### **BUPROPIONA ► RIVASTIGMINA**

A associação pode elevar o risco de convulsões.

### **BUPROPIONA ► SELEGILINA**

A selegilina é um IMAO empregado no tratamento da DP. Está bem documentado o risco potencial de síndrome serotoninérgica quando da associação de IMAOs com ADTs ou ISRSs. Como a bupropiona também inibe a recaptação de dopamina ou noradrenalina, o risco de reações adversas (como crises hipertensivas) e toxicidade também é aumentado quando em associação com um IMAO. Pelo menos 14 dias devem decorrer entre a descontinuação da terapia com IMAO e o início do tratamento com bupropiona.

### **BUPROPIONA ► SERTRALINA**

A bupropiona é eficaz em melhorar a fadiga induzida pela sertralina, mas a associação deve ser usada com cuidado, pois pode ocorrer diminuição do limiar convulsivo, confusão, *delirium*, ansiedade, pânico, psicose ou precipitação de mania. Os fabricantes da bupropiona recomendam cautela na associação, pelos riscos de efeitos adversos.

Ver também *Bupropiona ► Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

### **BUPROPIONA ► TEOFILINA**

A bupropiona associada a teofilina aumenta o risco de convulsões ao reduzir o limiar convulsivo. Recomenda-se evitar a combinação, a menos que os benefícios sejam superiores ao risco. Nesse caso, a dose máxima de bupropiona deve ser de 150 mg.

### **BUPROPIONA ► TICLOPIDINA**

A ticlopidina aumenta o metabolismo da bupropiona e o percentual de seu metabólito ativo (hidroxibupropiona). Podem ser necessários ajustes de dose, e considera-se prudente monitorar o aumento dos efeitos adversos da bupropiona, como “sensação de cabeça vazia” e efeitos gastrintestinais.

### **BUPROPIONA ► TIORIDAZINA**

Recomenda-se cuidado com a associação, pois a bupropiona inibe o metabolismo da tioridazina. Assim, deve-se iniciar com a menor dose terapêutica da tioridazina em pacientes que já estiverem usando bupropiona ou considerar a redução dela naqueles em que a bupropiona for adicionada ao esquema.

Ver também *Bupropiona ► Antipsicóticos*.

### **BUPROPIONA ► TRAMADOL**

A bupropiona associada ao tramadol pode provocar convulsões ao reduzir o limiar convulsivo. Recomenda-se evitar a combinação, a menos que os benefícios sejam superiores ao risco. Nesse caso, a dose máxima de bupropiona deve ser de 150 mg.

### **BUPROPIONA ► TRAZODONA**

Pode haver aumento do risco de convulsões.

### **BUPROPIONA ► VARENICLINA**

A farmacocinética de estado de equilíbrio da bupropiona (150 mg, 2 vezes por dia) não foi alterada pela administração de vareniclina (1 mg, a cada 12 horas).

### **BUPROPIONA ► VARFARINA**

Essa combinação de fármacos deve ser utilizada com cuidado, pois a bupropiona pode diminuir o efeito da varfarina. Deve-se, portanto, diminuir a dose da varfarina se houver retirada da bupropiona.

### **BUPROPIONA ► VENLAFAXINA**

Em pacientes não responsivos à monoterapia com ISRSs ou venlafaxina, houve 56% de melhora dos sintomas depressivos quando associados com bupropiona. A combinação foi bem tolerada mesmo por pacientes geriátricos e clinicamente debilitados.

### **BUPROPIONA ► VORTIOXETINA**

A combinação aumenta os níveis séricos da vortioxetina. Deve-se evitar a associação.

### **BUPROPIONA ► ZIPRASIDONA**

Houve um caso de *overdose* decorrente da combinação, ocasionando cardiotoxicidade importante, a qual levou vários dias para normalizar.

Ver também *Bupropiona* ► *Antipsicóticos*.

### **BUPROPIONA ► ZOLPIDEM**

Existem relatos de alucinações visuais, com duração média de 7 horas, em pacientes que usaram zolpidem em combinação com algum antidepressivo, como sertralina, desipramina, fluoxetina, bupropiona ou venlafaxina. As alucinações associadas ao uso isolado de zolpidem costumam ser menos persistentes, durando, no máximo, 30 minutos.



# BUSPIRONA

A bupirone é um substrato maior do CYP 3A4 e liga-se fortemente às proteínas plasmáticas.

## **BUSPIRONA ► ÁLCOOL**

A bupirone administrada nas doses habituais, juntamente com uma dose moderada de álcool, produz sedação comparável àquela que resulta da associação entre álcool e BZDs, embora cause menos alterações comportamentais. Não desenvolve tolerância cruzada ao álcool.

## **BUSPIRONA ► ALIMENTOS**

A alimentação atrasa a absorção intestinal da bupirone, diminuindo o metabolismo de primeira passagem e aumentando a quantidade do fármaco circulante. A recomendação é que a administração seja feita sempre da mesma forma, ou com alimentos ou sem alimentos, para minimizar flutuações na concentração sérica. Grandes quantidades de suco de uva (200 mL, 2 vezes ao dia, por 2 dias) ingeridas com 10 mg de bupirone aumentam a concentração plasmática do fármaco em até 4,3 vezes.

## **BUSPIRONA ► ANTI-HISTAMÍNICOS**

Pode ocorrer aumento dos efeitos depressores do SNC.

## **BUSPIRONA ► BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO**

O diltiazem e o verapamil inibem o citocromo 3A4, podendo elevar os níveis de bupirone em até 3 a 4 vezes, o que aumenta a possibilidade de efeitos adversos. Sugere-se utilizar inicialmente doses de bupirone de 2,5 mg, 2 vezes ao dia, e monitorar a resposta do paciente.

## **BUSPIRONA ► CARBAMAZEPINA**

A carbamazepina pode aumentar a taxa de metabolização da bupirone, tornando o ajuste de dose da bupirone necessário em pacientes estáveis.

## **BUSPIRONA ► CETOCONAZOL**

A administração concomitante pode resultar em sedação excessiva, pelo aumento dos níveis séricos da bupiriona, já que o cetoconazol é um inibidor do citocromo 3A4.

#### **BUSPIRONA ► CITALOPRAM**

Em um relato de caso, a associação entre citalopram e bupiriona provocou síndrome serotoninérgica e hiponatremia.

#### **BUSPIRONA ► CLARITROMICINA**

A administração concomitante pode resultar em sedação excessiva, já que a claritromicina é um inibidor forte do citocromo 3A4.

#### **BUSPIRONA ► CLONIDINA**

O uso simultâneo de bupiriona e anti-hipertensivos pode causar hipotensão.

#### **BUSPIRONA ► CLOZAPINA**

Em um paciente jovem com esquizofrenia paranoide e fortes sintomas de ansiedade, a adição de 20 mg/dia de bupiriona a um regime crônico de clozapina causou hiperglicemia (1.300 mg/dL) e hemorragia gastrointestinal. Tais efeitos adversos da clozapina podem ter surgido em função de a bupiriona tê-la deslocado de suas ligações com as proteínas plasmáticas, pois essa substância não interfere no sistema P450.

#### **BUSPIRONA ► DEXAMETASONA**

A dexametasona pode aumentar a taxa de metabolização da bupiriona, tornando o ajuste de dose da bupiriona necessário em pacientes estáveis.

#### **BUSPIRONA ► DILTIAZEM**

O diltiazem pode triplicar ou quadruplicar a concentração de bupiriona.

#### **BUSPIRONA ► ERITROMICINA**

A eritromicina, inibidora do CYP 3A4, aumenta em até em 5 vezes a concentração sérica da bupiriona, resultando em efeitos adversos e déficit psicomotor. Recomenda-se que as doses de bupiriona sejam bastante reduzidas.

#### **BUSPIRONA ► ERVA-DE-SÃO-JOÃO (HIPÉRICO)**

Foi relatada síndrome serotoninérgica em um paciente que utilizou erva-de-São-João com bupiriona.

#### **BUSPIRONA ► FENELZINA**

Relatou-se aumento da PA quando a bupirone foi iniciada em pacientes que estavam utilizando IMAOs. Outros não apresentaram esse tipo de reação. É conveniente realizar monitoramento dos níveis pressóricos caso se utilize essa combinação, que o fabricante da bupirone não recomenda. Deve-se estabelecer um intervalo de, pelo menos, 2 semanas se houver necessidade de administração de bupirone depois de ter sido utilizada fenelzina ou tranilcipromina.

### **BUSPIRONA ► FLUOXETINA**

A bupirone age como agonista parcial em receptores 5-HT<sub>1A</sub> e aumenta a atividade serotoninérgica já promovida pelos ISRSs. Em função desse mecanismo de ação, tem sido proposta sua associação com ISRSs, com a finalidade de potencializar o tratamento da depressão e de transtornos de ansiedade, embora os resultados sejam controversos. Foi relatada a ocorrência de convulsão com o uso associado de bupirone e ISRSs, provavelmente por ocorrer diminuição do limiar convulsivo. Relatos de caso esporádicos apontam para a eficácia de um regime de fluoxetina (60 mg/dia) e bupirone (20 mg/dia) na resolução de sintomas de despersonalização e desrealização.

### **BUSPIRONA ► FLUVOXAMINA**

A fluvoxamina é capaz de triplicar o nível sérico de bupirone, por inibir seu metabolismo de primeira passagem. Contudo, conforme a associação se torna crônica, efeitos adversos da bupirone, como “cabeça vazia”, cansaço e dificuldade de pensar, diminuem, talvez por uma *down-regulation* dos receptores 5-HT<sub>1A</sub>, sobre os quais ambas as substâncias atuam. Em uma tentativa de suicídio relatada, a intoxicação com 20 cps de bupirone de 10 mg, 20 cps de fluvoxamina de 100 mg e 10 cps de flurazepam de 30 mg resultou em bradicardia sinusal sustentada por 7 dias. Foi relatada a ocorrência de convulsão com o uso associado de bupirone e ISRSs. Parece ocorrer diminuição do limiar convulsivo.

### **BUSPIRONA ► FURAZOLIDONA**

Pode ocorrer aumento da PA com o uso simultâneo de bupirone e furazolidona.

### **BUSPIRONA ► HIDRATO DE CLORAL**

Pode ocorrer aumento dos efeitos depressores sobre o SNC.

### **BUSPIRONA ► INDINAVIR**

A administração concomitante pode resultar em sedação excessiva, pois o indinavir é um inibidor forte do citocromo 3A4.



### **BUSPIRONA ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

Os fabricantes da bupirone recomendam que não haja uso simultâneo de bupirone com nenhum IMAO. Há relatos de hipertensão desencadeada pela associação.

### **BUSPIRONA ► ITRACONAZOL**

O itraconazol aumenta em até 13 vezes a concentração sérica ( $C_{\text{máx}}$ ) de bupirone, resultando em efeitos adversos e déficit psicomotor. Recomenda-se que, no tratamento concomitante, as doses de bupirone sejam bastante reduzidas.

### **BUSPIRONA ► MACROLÍDEOS**

A eritromicina, inibidora do CYP 3A4, aumenta em até 5 vezes a concentração sérica da bupirone, resultando em efeitos adversos e déficit psicomotor. Recomenda-se que as doses de bupirone sejam bastante reduzidas. Espera-se que outros macrolídeos, como a claritromicina e a telitromicina, interajam de forma similar. Assim, sugere-se que a dose inicial de bupirone seja de 2,5 mg, 2 vezes ao dia.

### **BUSPIRONA ► PARGILINA**

Pode ocorrer aumento da PA com o uso simultâneo de bupirone e pargilina.

### **BUSPIRONA ► PROPRANOLOL**

A bupirone pode deslocar outras substâncias que são ligadas às proteínas, como o propranolol, embora esse efeito pareça não ter relevância clínica.

### **BUSPIRONA ► QUINIDINA**

A coadministração causa aumento na concentração da bupirone, já que a quinidina é um inibidor forte do citocromo 3A4.

### **BUSPIRONA ► RIFAMPICINA**

A coadministração causa redução da concentração plasmática da bupirone em 83%, sendo necessário ajuste de dose.

### **BUSPIRONA ► RITONAVIR**

A administração concomitante pode resultar em sedação excessiva, pois o ritonavir é um inibidor forte do citocromo 3A4.

### **BUSPIRONA ► SELEGILINA**

Pode ocorrer aumento da PA e risco de síndrome serotoninérgica. A combinação não é recomendada.

### **BUSPIRONA ► TRANILCIPROMINA**

Foi relatado aumento da PA quando a bupirone foi iniciada em pacientes que estavam utilizando IMAOs. Outros não apresentaram esse tipo de reação. É conveniente monitorar os níveis pressóricos se for utilizada essa combinação, que o fabricante da bupirone não recomenda. Deve haver um intervalo de pelo menos 2 semanas em caso de necessidade de administrar bupirone depois de ter sido utilizada fenelzina ou tranilcipromina.

### **BUSPIRONA ► TRAZODONA**

Existem relatos isolados e não publicados de aumento de 3 a 6 vezes de TGP/ALT com a combinação desses fármacos. No entanto, esse aumento não foi confirmado posteriormente. A recomendação atual é que haja o adequado monitoramento da função hepática. Houve um relato de síndrome serotoninérgica na associação com bupirone.

### **BUSPIRONA ► VERAPAMIL**

A bupirone sofre metabolismo de primeira passagem. Substâncias inibidoras do CYP 3A4, que faz a mediação dessa reação, podem aumentar os níveis circulantes de bupirone, causando aumento dos efeitos e das reações adversas. O verapamil e o diltiazem podem, por esse mecanismo, triplicar ou quadruplicar a concentração de bupirone.



# CARBAMAZEPINA

A carbamazepina é intensamente metabolizada pelo CYP 3A4; portanto, o uso simultâneo de indutores do 3A4 pode levar à redução da eficácia, enquanto o uso de inibidores, à toxicidade. Além disso, a própria carbamazepina é um potente indutor do 3A4, induzindo seu próprio metabolismo. Ela também induz fortemente as enzimas 2C19, 2C9, 2C8 e 1A2.

## **CARBAMAZEPINA ► ACETAZOLAMIDA**

A combinação de carbamazepina com acetazolamida causa elevação do metabolismo da primeira e aumento de sua concentração plasmática, podendo levar a toxicidade.

## **CARBAMAZEPINA ► ÁCIDO VALPROICO**

Ver *Ácido Valproico* ► *Carbamazepina*.

## **CARBAMAZEPINA ► ALBENDAZOL**

A carbamazepina induz o metabolismo do albendazol e diminui seu metabólito ativo. Pode ser necessário aumentar as doses de albendazol no tratamento de infecções sistêmicas. Em relação às infecções parasitárias intestinais, não há necessidade de ajuste de dose.

## **CARBAMAZEPINA ► ALOPURINOL**

Altas doses de alopurinol (15 mg/kg ou 600 mg/dia) podem aumentar de maneira gradual os níveis de carbamazepina em cerca de um terço. Aconselha-se monitorar sinais clínicos de intoxicação por carbamazepina (náuseas, vômitos, ataxia e sonolência), sabendo-se que essa interação pode se dar de forma gradual e levar meses para surgir.

## **CARBAMAZEPINA ► ALPRAZOLAM**

A carbamazepina diminui as dosagens séricas do alprazolam.

Ver também *Benzodiazepínicos* ► *Carbamazepina*.

## **CARBAMAZEPINA ► ANTICOAGULANTES**

A coadministração pode diminuir a concentração plasmática do anticoagulante, pela indução do metabolismo hepático. Os parâmetros de anticoagulação devem ser monitorados quando se introduz ou se retira a carbamazepina de um paciente em uso de anticoagulante.

## **CARBAMAZEPINA ► ANTICONCEPCIONAIS**

A carbamazepina acelera o metabolismo do etinilestradiol e da progesterona, mediante indução da CYP 3A4, resultando em um efeito reduzido desses hormônios. Os ACOs combinados, os ACOs orais de progesterona, os implantes de levonorgestrel e as injeções de medroxiprogesterona são suscetíveis a essa interação. Devem-se usar doses maiores de anticoncepcionais (50 a 100 µg de etinilestradiol), diminuir o intervalo das injeções de medroxiprogesterona de 12 para 10 semanas ou usar métodos alternativos. Sangramento de escape e gravidez indesejada foram relatados em pacientes que fizeram uso da associação.

## **CARBAMAZEPINA ► ANTICONVULSIVANTES**

O uso concomitante de carbamazepina com outros anticonvulsivantes que induzem o CYP P450 (fenobarbital, fenitoína, primidona) diminui a concentração plasmática de carbamazepina. O felbamato e o AVP podem afetar as concentrações da carbamazepina e de seu metabólito ativo, mas as interações são complexas, e o resultado, imprevisível. Devido à indução de CYP P450 pela carbamazepina, o uso concomitante com clonazepam, etossuximida, lamotrigina, messuximida, fensuximida, fenitoína, tiagabina, topiramato e AVP pode diminuir as concentrações plasmáticas desses anticonvulsivantes. Entretanto, já foram relatados aumentos nas concentrações plasmáticas de fenitoína e primidona após a introdução de carbamazepina no esquema terapêutico.

Ver também *Ácido Valproico* ► *Carbamazepina*.

Ver também *Carbamazepina* ► *Etossuximida*.

Ver também *Carbamazepina* ► *Felbamato*.

Ver também *Carbamazepina* ► *Fenitoína*.

Ver também *Carbamazepina* ► *Fenobarbital*.

Ver também *Carbamazepina* ► *Gabapentina*.

Ver também *Carbamazepina* ► *Lamotrigina*.

Ver também *Carbamazepina* ► *Oxcarbazepina*.

Ver também *Carbamazepina* ► *Primidona*.

Ver também *Carbamazepina* ► *Tiagabina*.

Ver também *Carbamazepina* ► *Topiramato*.

## **CARBAMAZEPINA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Carbamazepina*.

## **CARBAMAZEPINA ► ANTIFÚNGICOS**

Os antifúngicos podem inibir o metabolismo da carbamazepina, aumentando seus níveis séricos.

## **CARBAMAZEPINA ► ANTI-HISTAMÍNICOS**

O uso concomitante de carbamazepina com anti-histamínicos que inibem o CYP 3A4 (loratadina, terfenadina) aumenta as concentrações plasmáticas da carbamazepina.

## **CARBAMAZEPINA ► ANTIPSICÓTICOS**

Essa associação é bastante utilizada no tratamento de pacientes maníacos agitados ou em outros quadros caracterizados por alta impulsividade, agressividade e sintomas psicóticos. Os APs, especialmente os de baixa potência, diminuem o limiar convulsivo, podendo antagonizar os efeitos anticonvulsivantes da carbamazepina. Esta, por sua vez, pode reduzir abruptamente à metade os níveis de haloperidol, clozapina e risperidona. Os níveis de aripiprazol, flufenazina, olanzapina, quetiapina e sertindol também são reduzidos pela carbamazepina. Já os níveis séricos da própria carbamazepina e de seu metabólito epóxido (relacionado aos efeitos adversos) podem ser aumentados pela administração conjunta de haloperidol, quetiapina, risperidona ou clorpromazina. Há também relatos isolados de síndrome de Stevens-Johnson e SNM em pacientes usando APs com carbamazepina. Parece que o risco de desenvolvimento de síndrome de Stevens-Johnson é maior nas 2 primeiras semanas de tratamento e está restrito às primeiras 8 semanas. A combinação de clozapina com carbamazepina aumenta a chance de agranulocitose. Os fabricantes orientam empregar o dobro da dose de aripiprazol em pacientes usando carbamazepina. A papilidona também tem a concentração sérica diminuída pela carbamazepina, de modo dose-dependente, já a partir de 200 mg/dia desta. A ziprasidona parece ser o APA que menos sofre influências da carbamazepina.

Ver também *Aripiprazol* ► *Carbamazepina*.

Ver também *Carbamazepina* ► *Clorpromazina*.

Ver também *Carbamazepina* ► *Clozapina*.

Ver também *Carbamazepina* ► *Haloperidol*.

Ver também *Carbamazepina* ► *Levomepromazina*.

Ver também *Carbamazepina* ► *Olanzapina*.

Ver também *Carbamazepina* ► *Quetiapina*.

Ver também *Carbamazepina* ► *Risperidona*.

Ver também *Carbamazepina* ► *Ziprasidona*.

### **CARBAMAZEPINA ► ANTITIREOIDIANOS**

Há relatos de agranulocitose, granulocitopenia e hepatotoxicidade com o uso de antitireoidianos em associação com carbamazepina. Como esta também pode provocar esses mesmos efeitos, recomenda-se evitar a combinação, pelo aumento do risco da ocorrência de efeitos adversos, que podem ser graves.

### **CARBAMAZEPINA ► ARIPIPRAZOL**

Ver *Aripiprazol* ► *Carbamazepina*.

### **CARBAMAZEPINA ► ARMODAFINILA**

Ver *Armodafinila* ► *Carbamazepina*.

### **CARBAMAZEPINA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Carbamazepina*.

### **CARBAMAZEPINA ► BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO**

A administração concomitante com carbamazepina pode diminuir as concentrações plasmáticas e os efeitos farmacológicos dos bloqueadores dos canais de cálcio, especialmente as di-hidropiridinas (p. ex., anlodipino, felodipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino). O mecanismo proposto é a indução do metabolismo mediado pelo CYP 450 pela carbamazepina. Aconselha-se precaução no uso da associação. A resposta farmacológica deve ser monitorada mais de perto após o início, a interrupção ou a mudança de dosagem de carbamazepina, e a dosagem dos bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridinas, ajustada conforme necessário.

### **CARBAMAZEPINA ► BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES**

Estudos indicam redução da resposta dos bloqueadores musculares (vecurônio,

atracúrio, pancurônio) quando usados em associação com carbamazepina, devendo suas doses ser maiores nos pacientes em terapia de manutenção com carbamazepina, que pode prolongar a ação da succinilcolina.

#### **CARBAMAZEPINA ► BUPRENORFINA**

*Ver Buprenorfina ► Carbamazepina.*

#### **CARBAMAZEPINA ► BUPROPIONA**

*Ver Bupropiona ► Carbamazepina.*

#### **CARBAMAZEPINA ► BUSPIRONA**

*Ver Buspirona ► Carbamazepina.*

#### **CARBAMAZEPINA ► CARBIMAZOL**

Há relatos de agranulocitose, granulocitopenia e hepatotoxicidade com o uso de carbimazol. Como a carbamazepina também pode produzir esses mesmos efeitos adversos, recomenda-se evitar a associação, pelo aumento do risco da ocorrência de tais efeitos, que podem ser graves.

#### **CARBAMAZEPINA ► CARVÃO ATIVADO**

A absorção da carbamazepina pode ser completamente interrompida se o carvão ativado for administrado em até 5 minutos após sua ingestão, com efeitos menores após 1 hora.

#### **CARBAMAZEPINA ► CASPOFUNGINA**

A carbamazepina pode induzir o metabolismo da caspofungina, diminuindo seus níveis séricos e sua efetividade clínica. O fabricante recomenda que haja aumento da dose diária de caspofungina em pacientes que estejam recebendo a associação e que não estejam respondendo clinicamente à caspofungina em doses habituais.

#### **CARBAMAZEPINA ► CETOCONAZOL**

O cetoconazol promove aumento dos níveis da carbamazepina, podendo provocar toxicidade, via inibição do CYP 3A4.

#### **CARBAMAZEPINA ► CICLOSPORINA**

A ciclosporina tem seu metabolismo acelerado pela carbamazepina, via indução do CYP 3A4, causando reduções de 50% ou mais nos níveis da primeira. Aconselha-se aumentar o monitoramento sobre o paciente em uso de ciclosporina. Pode ser

necessário ajustar sua dose caso a carbamazepina seja iniciada, interrompida ou tenha sua dose alterada.

#### **CARBAMAZEPINA ► CIMETIDINA**

O uso associado de carbamazepina e cimetidina pode determinar elevação dos níveis da primeira, que deverá ser monitorada com cuidado. Uma alternativa é o uso da ranitidina, que não apresenta tal interação.

#### **CARBAMAZEPINA ► CIPROFLOXACINO**

O ciprofloxacino aumenta a concentração sérica da carbamazepina.

#### **CARBAMAZEPINA ► CITALOPRAM**

Pelo fato de a carbamazepina ser um indutor forte do CYP 3A4, a concentração sérica e os efeitos do citalopram podem estar reduzidos com a administração conjunta.

#### **CARBAMAZEPINA ► CLARITROMICINA**

A claritromicina eleva os níveis da carbamazepina em 20 a 50%, podendo induzir sintomas tóxicos, via forte inibição do CYP 3A4. Os níveis séricos devem ser controlados, e o ajuste de dose da carbamazepina deve ser realizado se houver necessidade. Foram observados casos graves de toxicidade com a combinação. Há um caso relatado de toxicidade por carbamazepina que surgiu 4 horas após a administração de 500 mg de claritromicina.

Ver também *Carbamazepina* ► *Macrolídeos*.

#### **CARBAMAZEPINA ► CLONAZEPAM**

A carbamazepina diminui significativamente os níveis plasmáticos de clonazepam. No entanto, ocorre potencialização dos efeitos depressores de ambos os fármacos sobre o SNC.

Ver também *Benzodiazepínicos* ► *Carbamazepina*.

#### **CARBAMAZEPINA ► CLORPROMAZINA**

A administração de suspensão de carbamazepina e de solução de clorpromazina pode resultar na eliminação de fezes com um precipitado alaranjado de aspecto emborrachado. A carbamazepina tem seus níveis aumentados e maior risco de toxicidade quando da administração conjunta com clorpromazina, e a clorpromazina pode ter seus níveis diminuídos.

Ver também *Carbamazepina* ► *Antipsicóticos*.



### **CARBAMAZEPINA ► CLOZAPINA**

A carbamazepina diminui em até 50% os níveis séricos da clozapina por indução do metabolismo hepático. Há casos relatados de níveis aumentados de clozapina em 100% após a interrupção do tratamento com carbamazepina, levando, inclusive, a neurotoxicidade. Pode haver aumento do risco de agranulocitose com a associação. Há um relato de caso de SNM que se desenvolveu após 3 dias da adição de clozapina ao tratamento com carbamazepina. É preferível associar AVP ou lamotrigina em caso de convulsões. Existe maior risco de SIADH.

Ver também *Carbamazepina* ► *Antipsicóticos*.

### **CARBAMAZEPINA ► CORTICOSTEROIDES**

A carbamazepina aumenta o *clearance* da metilprednisolona e da prednisolona. O *clearance* da dexametasona também pode estar aumentado, invalidando testes de supressão suprarrenal em pacientes em uso de carbamazepina. É provável que outros corticosteroides, como a hidrocortisona e a prednisona, também sejam afetados da mesma forma. Assim, podem ser necessárias doses mais altas de corticosteroides para obter-se o efeito desejado em pacientes em uso de carbamazepina, sendo que a prednisolona talvez seja o agente menos afetado entre os corticosteroides.

### **CARBAMAZEPINA ► DANAZOL**

O uso simultâneo de danazol e carbamazepina determina aumento dos níveis séricos desta última, por provável inibição do CYP 3A4. Ocorre diminuição da depuração renal da carbamazepina na presença do danazol. Deve-se observar o surgimento de sinais de toxicidade e realizar controle laboratorial dos níveis séricos com mais frequência, podendo ser necessário o ajuste de dose da carbamazepina.

### **CARBAMAZEPINA ► DAPSONA**

Há relatos de agranulocitose, granulocitopenia e hepatotoxicidade com o uso de dapsona. Como a carbamazepina pode produzir esses mesmos efeitos colaterais, recomenda-se evitar tal combinação.

### **CARBAMAZEPINA ► DEXTROPROPOXIFENO**

A combinação de dextropropoxifeno com carbamazepina pode ser usada para o tratamento de dor aguda (p. ex., herpes-zóster), determinando, no entanto, aumento dos níveis séricos de carbamazepina de 69 a 600% e, por conseguinte, de seus efeitos tóxicos, em função da inibição do metabolismo hepático. Por conta disso, deve-se estar atento a sinais de toxicidade da carbamazepina, fazendo controle laboratorial de suas dosagens séricas com mais frequência.

### **CARBAMAZEPINA ► DICUMAROL**

A carbamazepina diminui os níveis de dicumarol.

### **CARBAMAZEPINA ► DIGOXINA**

Há um caso isolado relatado de bradicardia com o uso de carbamazepina e digitálicos, o que não foi relatado com a digoxina. No entanto, esse tipo de interação é uma possibilidade.

### **CARBAMAZEPINA ► DILTIAZEM**

*Ver Carbamazepina ► Bloqueadores dos Canais de Cálcio.*

### **CARBAMAZEPINA ► DISSULFIRAM**

A terapia combinada entre as 2 medicações é bem tolerada, sem alterações clínicas significativas.

### **CARBAMAZEPINA ► DONEPEZIL**

A carbamazepina pode induzir o metabolismo do donepezil, reduzindo sua efetividade.

### **CARBAMAZEPINA ► DOXICICLINA**

A carbamazepina pode reduzir os níveis da doxíciclina a valores subterapêuticos, diminuindo sua eficácia e sua meia-vida. Se a coadministração for necessária, a doxíciclina deve ser administrada em intervalos de 12 horas, e sua concentração sérica deve ser monitorada. A carbamazepina parece não interagir com as outras tetraciclina.

### **CARBAMAZEPINA ► DULOXETINA**

A associação pode causar SIADH, hiponatremia, síndrome serotoninérgica e SNM. Deve-se monitorar os níveis séricos de sódio.

### **CARBAMAZEPINA ► ELETROCONVULSOTERAPIA**

*Ver Eletroconvulsoterapia ► Carbamazepina.*

### **CARBAMAZEPINA ► ERITROMICINA**

O uso concomitante de eritromicina e carbamazepina poderá determinar aumento dos níveis séricos desta última em até 5 vezes, provocando toxicidade por competição de ambas pelo CYP 3A4. Deve-se monitorar os níveis séricos da carbamazepina e, se possível, trocar por outro antibiótico.

*Ver também Carbamazepina ► Macrolídeos.*

### **CARBAMAZEPINA ► ERVAS DE AÇÃO CENTRAL**

As ervas de ação central podem induzir o metabolismo da carbamazepina por meio do CYP P450, resultando em diminuição dos níveis séricos do anticonvulsivante. Parece não haver alteração nos níveis séricos de carbamazepina com o uso conjunto de erva-de-São-João.

### **CARBAMAZEPINA ► ESCITALOPRAM**

A carbamazepina parece aumentar os níveis séricos de escitalopram.

### **CARBAMAZEPINA ► ETOSUXIMIDA**

A carbamazepina diminui os níveis de etossuximida em cerca de 20% e reduz sua meia-vida.

Ver também *Carbamazepina ► Anticonvulsivantes*.

### **CARBAMAZEPINA ► ETRETINATO**

Há um relato de caso em que uma menina tratada com etretinato e carbamazepina 200 mg/dia somente respondeu ao etretinato quando a carbamazepina foi retirada.

### **CARBAMAZEPINA ► FELBAMATO**

Ambas as substâncias podem ter suas concentrações e seus efeitos terapêuticos diminuídos, provavelmente pela ativação do CYP 3A4. Entretanto, o metabólito ativo da carbamazepina pode aumentar em até 46% com a associação.

Ver também *Carbamazepina ► Anticonvulsivantes*.

### **CARBAMAZEPINA ► FENITOÍNA**

O uso simultâneo de fenitoína e carbamazepina pode determinar a diminuição dos níveis séricos desta última, por indução do seu metabolismo via CYP 3A4, mas há também relatos de aumento do nível sérico de fenitoína quando do uso conjunto. O polimorfismo genético pode ser uma explicação para tais diferenças.

Ver também *Carbamazepina ► Anticonvulsivantes*.

### **CARBAMAZEPINA ► FENOBARBITAL**

O uso concomitante de fenobarbital e carbamazepina provoca a diminuição dos níveis séricos desta última, por indução do CYP 3A4, devendo, como consequência, ser monitorados e ajustados.

Ver também *Carbamazepina ► Anticonvulsivantes*.

### **CARBAMAZEPINA ► FLUCONAZOL**

O fluconazol pode induzir a toxicidade por carbamazepina, ao inibir seu metabolismo (inibidor do CYP 3A4). A carbamazepina, por sua vez, pode induzir o metabolismo do fluconazol, diminuindo seus níveis séricos.

### **CARBAMAZEPINA ► FLUNARIZINA**

A carbamazepina pode reduzir os níveis séricos de flunarizina. Esta pode aumentar a concentração sérica de carbamazepina.

### **CARBAMAZEPINA ► FLUOXETINA**

Demonstrou-se que a fluoxetina e seu metabólito inibem o metabolismo da carbamazepina, aumentando seus níveis em 25%, bem como o risco de toxicidade.

### **CARBAMAZEPINA ► FLUVOXAMINA**

Existem vários casos de aumento dos níveis de carbamazepina e de sua toxicidade pela fluvoxamina, mas um pequeno estudo mostrou que 100 mg/dia desta não têm efeito sobre os níveis da carbamazepina.

### **CARBAMAZEPINA ► GABAPENTINA**

Nenhum parâmetro farmacocinético foi modificado com a associação de ambos os fármacos.

Ver também *Carbamazepina ► Anticonvulsivantes*.

### **CARBAMAZEPINA ► GRAPEFRUIT (POMELO, TORANJA)**

A fruta ou o suco de *grapefruit*, por inibir enzimas CYP 3A4 no fígado e no intestino, aumenta a biodisponibilidade da carbamazepina.

### **CARBAMAZEPINA ► GRISEOFULVINA**

É possível que a carbamazepina reduza os níveis de griseofulvina por indução enzimática.

### **CARBAMAZEPINA ► GUANFACINA**

Devido à indução do CYP 3A4 pela carbamazepina, ajuste da dose de guanfacina, que é metabolizada por esse mesmo CYP, é recomendado.

### **CARBAMAZEPINA ► HALOPERIDOL**

A carbamazepina diminui os níveis de haloperidol ao induzir de forma significativa seu metabolismo.

Ver também *Carbamazepina* ► *Antipsicóticos*.

### **CARBAMAZEPINA ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

Há controvérsias quanto aos riscos dessa associação. Alguns autores preconizam que o tratamento conjunto é contraindicado e que deve ser observado um período de, pelo menos, 14 dias após a descontinuação do IMAO para se iniciar o uso de carbamazepina. Pode haver aumento dos níveis séricos desta, colocando os pacientes em risco de toxicidade. Como a estrutura química da carbamazepina é muito parecida com a dos ADTs, a coadministração leva a aumento do risco de crises hipertensivas e hiperpiréticas, hipotensão postural, excitação, *delirium*, tremor, convulsão, coma e colapso circulatório. A combinação também pode levar a hepatotoxicidade sinérgica. Entretanto, estudos revelam que a carbamazepina, associada a IMAOs, com ou sem lítio, pode ser eficaz no tratamento de depressões refratárias. É possível que um paciente que utilize a combinação necessite de menores doses de carbamazepina. Diferenças estruturais entre os próprios IMAOs, que variam em sua atuação sobre o metabolismo hepático, podem explicar a diferença entre as doses necessárias para se atingir o nível terapêutico da carbamazepina conforme o uso de tranilcipromina ou de fenelzina. Existem diversos artigos, entretanto, que postulam a ausência de interação entre carbamazepina e tranilcipromina.

### **CARBAMAZEPINA ► INIBIDORES DA PROTEASE**

A carbamazepina pode induzir o metabolismo dos inibidores da protease por meio do CYP P450. O ritonavir, por sua vez, pode inibir o metabolismo da carbamazepina, aumentando seus níveis séricos e o risco de toxicidade. O uso concomitante de indinavir e carbamazepina pode resultar em níveis mais elevados desta e em níveis mais baixos daquele, com falência da eficácia antirretroviral. O uso concomitante de carbamazepina e amprenavir, darunavir, fosamprenavir, nelfinavir ou saquinavir pode resultar em diminuição dos níveis séricos desses agentes, causando falha do esquema antirretroviral. Portanto, deve-se evitar o uso concomitante de carbamazepina e inibidores da protease. Se for necessária a coadministração, deve-se realizar monitoramento dos níveis séricos dos fármacos, com acompanhamento da resposta terapêutica e de sinais de toxicidade.

### **CARBAMAZEPINA ► INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO NUCLEOSÍDEOS**

O uso combinado de carbamazepina e efavirenz leva a redução moderada nos níveis de ambos os fármacos. O uso de nevirapina e carbamazepina parece ocasionar o mesmo resultado. Os fabricantes de efavirenz referem que se deve buscar uma alternativa à

carbamazepina (especialmente com doses superiores a 400 mg/dia). A associação de carbamazepina e delavirdina é contraindicada, pois a primeira induz o metabolismo hepático da segunda, resultando em níveis subterapêuticos de delavirdina e no desenvolvimento de resistência a esse fármaco.

#### **CARBAMAZEPINA ► ISONIAZIDA**

Os níveis séricos da carbamazepina elevam-se de forma rápida e significativa pela isoniazida, podendo ocorrer toxicidade. Evidência limitada sugere que a carbamazepina pode potencializar a hepatotoxicidade induzida pela isoniazida. Os níveis de carbamazepina devem ser monitorados, e sinais de toxicidade devem ser verificados regularmente.

#### **CARBAMAZEPINA ► ISOTRETINOÍNA**

Os níveis séricos da carbamazepina foram reduzidos quando administrada em conjunto com isotretinoína.

#### **CARBAMAZEPINA ► ITRACONAZOL**

O uso combinado pode induzir o itraconazol a níveis subterapêuticos, devendo-se monitorar quanto à falta de eficácia. No entanto, esse fármaco pode aumentar os níveis séricos da carbamazepina via inibição do CYP 3A4.

#### **CARBAMAZEPINA ► LAMOTRIGINA**

A carbamazepina reduz a meia-vida da lamotrigina de 29 para 15 horas, por indução do metabolismo via CYP 3A4, o que acelera o metabolismo desta última, diminuindo seus níveis séricos. A combinação ocasiona maior incidência de efeitos adversos no SNC (diplopia e tontura). Contudo, eventualmente, essa associação é utilizada em episódios depressivos de pacientes bipolares. Também sugere-se que a dose inicial e a de manutenção da lamotrigina sejam 2 vezes maiores nos pacientes que já fazem uso de carbamazepina. Entretanto, se já houver uso de AVP, além de carbamazepina, a dose de lamotrigina deve ser reduzida.

Ver também *Carbamazepina ► Anticonvulsivantes*.

#### **CARBAMAZEPINA ► LEVETIRACETAM**

Há relato de 4 casos de pacientes com epilepsia refratária que utilizaram a associação e apresentaram sintomas compatíveis com intoxicação por carbamazepina. Como os níveis séricos desse fármaco se mantiveram estáveis durante a introdução do levetiracetam, foi proposta uma interação farmacodinâmica.

### **CARBAMAZEPINA ► LEVOMEPRIMAZINA**

Ocorre aumento recíproco nos níveis plasmáticos dos fármacos quando associados e, conseqüentemente, de seus efeitos colaterais, como sedação.

Ver também *Carbamazepina* ► *Antipsicóticos*.

### **CARBAMAZEPINA ► LEVOMILNACIPRANO**

A combinação pode causar hiponatremia, SIADH, síndrome serotoninérgica e SNM. Deve-se monitorar os níveis séricos de sódio.

### **CARBAMAZEPINA ► LEVOTIROXINA**

A carbamazepina acelera o metabolismo da levotiroxina, aumentando o requerimento de  $T_4$  no hipotireoidismo.

### **CARBAMAZEPINA ► LÍLIO**

A associação de lítio com carbamazepina é frequente em pacientes bipolares refratários à monoterapia. Há relatos raros de toxicidade, provavelmente decorrente do incremento rápido das doses de uma ou de ambas as substâncias. Tanto o lítio como a carbamazepina reduzem a atividade da tireoide, reduzindo os níveis de  $T_3$  e  $T_4$  livres, razão pela qual a função tireoidiana deve ser monitorada durante sua utilização. O uso de carbamazepina pode causar leucopenia, sendo que a leucocitose induzida pelo lítio pode encobrir a agranulocitose induzida pela carbamazepina. A carbamazepina tem propriedades antidiuréticas. Por sua vez, o lítio pode induzir poliúria e polidipsia em alguns pacientes, para os quais, eventualmente, a carbamazepina seria benéfica. É possível, ainda, aumento da neurotoxicidade e disfunção do nódo sinusal com a terapia combinada.

### **CARBAMAZEPINA ► MACROLÍDEOS**

Aconselha-se evitar o uso simultâneo de carbamazepina com a maioria dos macrolídeos, a não ser que se possa controlar cuidadosamente seus níveis séricos. Já com telitromicina, o fabricante prevê que haverá redução dos níveis desta e aumento dos níveis de carbamazepina, recomendando evitar o uso combinado. Outros macrolídeos (fluritromicina, josamicina, midecamicina) provocaram aumentos similares nos níveis de carbamazepina.

Ver também *Carbamazepina* ► *Claritromicina*.

Ver também *Carbamazepina* ► *Eritromicina*.

### **CARBAMAZEPINA ► MEBENDAZOL**

A carbamazepina reduz os níveis plasmáticos de mebendazol, podendo ser necessárias doses maiores deste.

#### **CARBAMAZEPINA ► METADONA**

A carbamazepina reduz os níveis de metadona por aumentar seu metabolismo.

#### **CARBAMAZEPINA ► METILFENIDATO**

Há relatos de diminuição importante do nível sérico do metilfenidato quando associado a carbamazepina.

#### **CARBAMAZEPINA ► METIMAZOL**

Há relatos de agranulocitose, granulocitopenia e hepatotoxicidade com o uso de metimazol. Como a carbamazepina pode provocar esses mesmos efeitos colaterais, deve-se ter cuidado com essa associação e, se possível, evitá-la.

#### **CARBAMAZEPINA ► METOCLOPRAMIDA**

Há um caso relatado de possível toxicidade por carbamazepina que ocorreu 3 dias após a adição de metoclopramida ao tratamento e desapareceu com sua suspensão.

#### **CARBAMAZEPINA ► METRONIDAZOL**

Há inibição do metabolismo da carbamazepina e aumento de sua concentração plasmática.

#### **CARBAMAZEPINA ► MIANSERINA**

A carbamazepina pode induzir o metabolismo da mianserina mediado pelo CYP 3A4. Estudos mostram redução dos níveis séricos de mianserina entre 30 e 60% em pacientes que utilizam conjuntamente carbamazepina.

#### **CARBAMAZEPINA ► MICONAZOL**

Quando administrados concomitantemente, há aumento nos níveis séricos da carbamazepina, devido à inibição do CYP 3A4.

#### **CARBAMAZEPINA ► MIRTAZAPINA**

Dois estudos testaram a interação, que se mostrou segura. Entretanto, houve redução dos níveis séricos da mirtazapina pela carbamazepina, sugerindo-se o ajuste da dose de mirtazapina quando a coadministração for realizada. Houve aumento da sonolência e maior dificuldade para realizar tarefas que exigem concentração. Há alguns relatos de agranulocitose por mirtazapina, o que poderia ser potencializado com o uso



concomitante de carbamazepina.

#### **CARBAMAZEPINA ► MOCLOBEMIDA**

Há evidências de interação farmacocinética de carbamazepina com moclobemida, com diminuição de seus níveis séricos.

#### **CARBAMAZEPINA ► MODAFINILA**

A carbamazepina pode diminuir o nível sérico da modafinila, por ser um indutor do 3A4.

#### **CARBAMAZEPINA ► NIACINAMIDA**

O uso concomitante de carbamazepina com niacinamida pode diminuir a concentração sérica da primeira.

#### **CARBAMAZEPINA ► NIFEDIPINO**

Os níveis de nifedipino podem ser reduzidos pela carbamazepina, mas a evidência é pouco conclusiva. Aconselha-se monitorar o uso simultâneo, sendo talvez necessário aumentar as doses de nifedipino.

Ver também *Carbamazepina ► Bloqueadores dos Canais de Cálcio*.

#### **CARBAMAZEPINA ► NUTRIÇÃO ENTERAL**

Foi demonstrado que a absorção da suspensão de carbamazepina é diminuída na presença de nutrição nasogástrica.

#### **CARBAMAZEPINA ► OLANZAPINA**

A carbamazepina aumenta o *clearance* da olanzapina em 44% e reduz sua meia-vida em 20%.

Ver também *Carbamazepina ► Antipsicóticos*.

#### **CARBAMAZEPINA ► OMEPRAZOL**

Doses múltiplas de omeprazol podem diminuir o *clearance* da carbamazepina em 40%, aumentando os níveis desta.

#### **CARBAMAZEPINA ► ONDANSETRONA**

A carbamazepina pode reduzir os efeitos da ondansetrona.

#### **CARBAMAZEPINA ► OXCARBAZEPINA**

Foi relatado que, na troca da terapia com AVP e carbamazepina por AVP e oxcarbazepina, houve aumento importante dos níveis de AVP, levando ao surgimento de efeitos adversos. Fortes indutores do CYP P450, como a carbamazepina, diminuem a concentração plasmática da oxcarbazepina em 29 a 40%. Haveria risco possível de síndrome serotoninérgica com o uso concomitante das 2 medicações, devido à presença do anel tricíclico em ambas.

Ver também *Carbamazepina* ► *Anticonvulsivantes*.

#### **CARBAMAZEPINA ► PALIPERIDONA**

A carbamazepina aumenta a excreção renal de paliperidona. O uso concomitante pode necessitar de aumento da dose desta última.

#### **CARBAMAZEPINA ► PARACETAMOL**

O uso concomitante pode diminuir as concentrações plasmáticas de carbamazepina. Há aumento do risco de toxicidade hepática.

#### **CARBAMAZEPINA ► PAROXETINA**

Ao que parece, os níveis de carbamazepina não são afetados pela paroxetina; esta, entretanto, pode ter seus níveis diminuídos pela ação indutora da carbamazepina sobre o CYP 3A4.

#### **CARBAMAZEPINA ► PRAZIQUANTEL**

A carbamazepina reduz significativamente os níveis de praziquantel, podendo resultar em falha terapêutica no tratamento da neurocisticercose. Alguns autores recomendam aumentar a dose do praziquantel de 25 para 50 mg/kg se a carbamazepina for administrada em associação.

#### **CARBAMAZEPINA ► PRIMIDONA**

A primidona diminui os níveis séricos de carbamazepina.

Ver também *Carbamazepina* ► *Anticonvulsivantes*.

#### **CARBAMAZEPINA ► PROPILTIOURACILA**

Há relatos de agranulocitose, granulocitopenia e hepatotoxicidade com o uso de propiltiouracila. Como a carbamazepina pode provocar esses mesmos efeitos colaterais, recomenda-se muito cuidado com tal associação e, se possível, evitá-la.

#### **CARBAMAZEPINA ► QUETIAPINA**

A coadministração desses agentes aumenta a depuração da quetiapina. Doses maiores de quetiapina podem ser necessárias para o controle dos sintomas, ou sua redução, se a carbamazepina for suspensa e substituída por um agente não indutor.

Ver também *Carbamazepina* ► *Antipsicóticos*.

### **CARBAMAZEPINA ► QUIMIOTERÁPICOS**

A carbamazepina induz o metabolismo do paclitaxel. Se a associação for necessária, deve-se aumentar as doses do quimioterápico. O uso concomitante de carbamazepina e agentes antineoplásicos que induzem o CYP 3A4 (cisplatina, doxorubicina) reduz as concentrações séricas de carbamazepina.

### **CARBAMAZEPINA ► RAMELTEON**

A carbamazepina pode reduzir os níveis séricos de ramelteon.

### **CARBAMAZEPINA ► REBOXETINA**

A carbamazepina reduz o nível sérico de reboxetina, em média, em 34%.

### **CARBAMAZEPINA ► RILUZOL**

A carbamazepina pode reduzir as concentrações séricas de riluzol.

### **CARBAMAZEPINA ► RISPERIDONA**

Existem evidências de que a carbamazepina induza o metabolismo da risperidona, diminuindo seu nível sérico e eficácia. A associação pode aumentar o risco de depressão do SNC e causar prejuízo na atividade psicomotora.

Ver também *Carbamazepina* ► *Antipsicóticos*.

### **CARBAMAZEPINA ► SELEGILINA**

A carbamazepina apresenta uma estrutura química muito similar à dos ADTs. Portanto, o IMAO poderia inibir o metabolismo da carbamazepina, aumentando o risco de toxicidade desta e de síndrome serotoninérgica. A combinação também pode levar a hepatotoxicidade sinérgica. Seria prudente fazer um intervalo de, pelo menos, 2 semanas entre a administração das drogas. Entretanto, existem alguns estudos que demonstram segurança no uso concomitante.

### **CARBAMAZEPINA ► SERTINDOL**

A carbamazepina pode reduzir os níveis de sertindol em 2 a 3 vezes, por induzir o CYP 3A4, sendo necessárias doses maiores deste último.

### **CARBAMAZEPINA ► SERTRALINA**

A sertralina não afeta a farmacocinética da carbamazepina e não potencializa seus efeitos sobre a cognição. A carbamazepina pode diminuir a eficácia da sertralina.

### **CARBAMAZEPINA ► SILDENAFILA**

A carbamazepina pode reduzir os níveis de sildenafil.

### **CARBAMAZEPINA ► SINVASTATINA**

A carbamazepina pode reduzir significativamente os níveis de sinvastatina.

### **CARBAMAZEPINA ► SUVOREXANT**

A carbamazepina pode induzir o metabolismo do suvorexant mediado pelo citocromo 3A4. Pode haver redução dos níveis séricos deste.

### **CARBAMAZEPINA ► TACRINA**

A carbamazepina também é metabolizada pelo CYP 1A2 e compete com a tacrina, podendo reduzir sua efetividade.

### **CARBAMAZEPINA ► TACROLIMO**

A carbamazepina pode reduzir os níveis de tacrolimo.

### **CARBAMAZEPINA ► TEOFILINA**

A carbamazepina parece induzir o metabolismo da teofilina, diminuindo sua meia-vida e, como consequência, seu nível sérico. A teofilina, por sua vez, pode induzir o metabolismo da carbamazepina.

### **CARBAMAZEPINA ► TETRACICLINA, OXITETRACICLINA, CLORTETRACICLINA, DOXICICLINA**

A carbamazepina reduz os níveis séricos, até abaixo da faixa terapêutica, da doxiciclina. Parece que a tetraciclina, a oxitetraciclina e a clortetraciclina não interagem, sendo alternativas adequadas.

### **CARBAMAZEPINA ► TIAGABINA**

O *clearance* da tiagabina é 60% maior em pessoas que recebem ambas as substâncias. Seus níveis plasmáticos estão reduzidos por indução do CYP 3A4.

Ver também *Carbamazepina ► Anticonvulsivantes*.

### **CARBAMAZEPINA ► TIONAMIDAS**

Há relatos de agranulocitose, granulocitopenia e hepatotoxicidade com o uso associado. Como a carbamazepina pode provocar esses mesmos efeitos colaterais, recomenda-se evitar a combinação.

### **CARBAMAZEPINA ► TIOTIXENO**

A carbamazepina pode aumentar de forma significativa a metabolização do tiotixeno, reduzindo a ação deste. Pode haver aumento do risco de depressão do SNC, alteração psicomotora e hiponatremia.

### **CARBAMAZEPINA ► TOPIRAMATO**

A carbamazepina diminui em até 50% a concentração sérica do topiramato, por ser indutora de enzimas hepáticas, podendo ser necessário ajuste de dose. Já o topiramato não tem nenhum efeito clínico significativo sobre o nível sérico da carbamazepina, e, quando utilizado em combinação com outros antiepiléticos, seus efeitos adversos mais comuns são sonolência, tontura, ataxia, retardo psicomotor e fala hesitante. Há relatos de pacientes em uso da dose máxima de carbamazepina que, após iniciarem tratamento com topiramato, apresentaram sintomas de toxicidade.

Ver também *Carbamazepina ► Anticonvulsivantes*.

### **CARBAMAZEPINA ► TRAMADOL**

A carbamazepina pode induzir o metabolismo do tramadol, diminuindo sua eficácia.

### **CARBAMAZEPINA ► TRANILCIPROMINA**

Ver *Carbamazepina ► Inibidores da Monoaminoxidase*.

### **CARBAMAZEPINA ► TRAZODONA**

A carbamazepina pode diminuir os níveis séricos de trazodona por indução enzimática.

### **CARBAMAZEPINA ► TRI-IODOTIRONINA (T<sub>3</sub>)**

Por aumento do metabolismo ou por deslocamento da ligação proteica, anticonvulsivantes como barbitúricos, carbamazepina e fenitoína podem diminuir a ação de T<sub>3</sub>.

### **CARBAMAZEPINA ► TUBERCULOSTÁTICOS**

A rifampicina pode diminuir os níveis plasmáticos de carbamazepina. No uso combinado de isoniazida e carbamazepina, pode ocorrer aumento dos níveis séricos do anticonvulsivante, devido à possível competição no metabolismo hepático, provocando sintomas como desorientação, desatenção, agressividade, letargia e tonturas. É preciso

monitorar os níveis séricos, observando sinais de toxicidade por carbamazepina. Se necessário, diminuir suas doses ou trocar por outro anticonvulsivante.

#### **CARBAMAZEPINA ► VACINA CONTRA *INFLUENZA***

A vacina contra o vírus *influenza* aumenta os níveis de carbamazepina, podendo levar a toxicidade.

#### **CARBAMAZEPINA ► VALNOCTAMIDA**

A valnoctamida eleva o nível sérico do metabólito ativo da carbamazepina, algumas vezes alcançando níveis tóxicos.

#### **CARBAMAZEPINA ► VARFARINA**

A carbamazepina induz o metabolismo hepático da varfarina, resultando em diminuição de seus níveis séricos e de sua meia-vida. No uso combinado, deve-se controlar a elevação do tempo de protrombina e, se necessário, aumentar as doses de varfarina. Do mesmo modo, deve-se diminuir suas doses se houver retirada da carbamazepina.

#### **CARBAMAZEPINA ► VENLAFAXINA**

A carbamazepina pode reduzir os níveis séricos de venlafaxina ao ativar seu metabolismo hepático (CYP 2D6 e 3A3/4).

#### **CARBAMAZEPINA ► VERAPAMIL**

*Ver Carbamazepina ► Bloqueadores dos Canais de Cálcio.*

#### **CARBAMAZEPINA ► VILAZODONA**

A associação pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, SNM, SIADH e hiponatremia.

#### **CARBAMAZEPINA ► VORICONAZOL**

A carbamazepina pode induzir o metabolismo do voriconazol. O uso concomitante pode levar a falha terapêutica do voriconazol.

#### **CARBAMAZEPINA ► VORTIOXETINA**

A associação pode diminuir o nível sérico de vortioxetina, pelo aumento do metabolismo, devendo ser evitada.

#### **CARBAMAZEPINA ► XANTINAS**

A cafeína não altera a farmacocinética da carbamazepina.

### **CARBAMAZEPINA ► ZALEPLONA**

A carbamazepina reduz o efeito hipnótico da zaleplona por indução da enzima CYP 3A4.

### **CARBAMAZEPINA ► ZIPRASIDONA**

A carbamazepina, um indutor do CYP 3A4, na dose de 200 mg, 2 vezes ao dia, produziu diminuição de 36% na concentração da ziprasidona. Essas alterações parecem não ser tão significativas quanto com os demais APAs.

Ver também *Carbamazepina* ► *Antipsicóticos*.

### **CARBAMAZEPINA ► ZOLPIDEM**

Por induzir o CYP 3A4, a carbamazepina pode aumentar o metabolismo do zolpidem, reduzindo seu efeito hipnótico.

### **CARBAMAZEPINA ► ZONISAMIDA**

Por ser um indutor do CYP 3A4, a carbamazepina pode reduzir os níveis séricos de zonisamida, sendo necessário o aumento da dose.

### **CARBAMAZEPINA ► ZOPICLONA**

Por ser um potente inibidor do CYP 3A4, a carbamazepina reduz significativamente o efeito hipnótico da zopiclona.



# CETAMINA

A cetamina é metabolizada no fígado pela via microsomal enzimática do citocromo P450 (enzimas CYP 2B6, CYP 2C9 e CYP 3A4). A via metabólica mais importante é a N-desmetilação, com posterior hidroxilação e glicuronidação, sendo seus metabólitos excretados pelas vias renal (90%) e biliar (5%).

## **CETAMINA ► ÁLCOOL**

A combinação pode potencializar o efeito depressor do SNC do álcool. Recomenda-se monitorar a associação.

## **CETAMINA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos ► Cetamina*.

## **CETAMINA ► ANTIPSICÓTICOS**

A cetamina pode potencializar os efeitos sedativos de APs. Deve-se monitorar a associação.

## **CETAMINA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos ► Cetamina*.

## **CETAMINA ► DASATINIBE**

A administração concomitante pode aumentar os efeitos da cetamina.

## **CETAMINA ► HALOTANO**

A combinação pode induzir hipotensão arterial.

## **CETAMINA ► HIDROXIZINA**

A combinação pode potencializar depressão do SNC e aumentar o período de recuperação anestésica.

## **CETAMINA ► HORMÔNIOS TIREOIDIANOS**

A combinação pode aumentar a PA e a frequência cardíaca.



### **CETAMINA ► INIBIDORES DA CYP 2B6**

Inibidores da CYP 2B6 podem aumentar os níveis e os efeitos da cetamina. São exemplos desses inibidores a paroxetina, a sertralina e a desipramina.

### **CETAMINA ► INIBIDORES DA CYP 2C9**

Inibidores da CYP 2C9 podem aumentar os níveis e os efeitos da cetamina. São exemplos desses inibidores AINEs, cetoconazol, delavirdina, fluconazol, genfibrozila, nicardipino e sulfonamidas.

### **CETAMINA ► INIBIDORES DA CYP 3A4**

Inibidores da CYP 3A4 podem aumentar os níveis e os efeitos da cetamina. São exemplos desses inibidores antifúngicos azólicos, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, imatinibe, inibidores da protease, isoniazida, nicardipino, propofol, quinidina, telitromicina e verapamil.

### **CETAMINA ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

Os ISRSs que inibem enzimas da via microssomal P450 podem aumentar os níveis de cetamina (p. ex., paroxetina, sertralina).

### **CETAMINA ► MACONHA**

A combinação pode potencializar o efeito depressor do SNC da *Cannabis*, devendo ser monitorada.

### **CETAMINA ► MEMANTINA**

Essas substâncias aumentam a toxicidade uma da outra por sinergismo farmacodinâmico. A combinação é contraindicada.

### **CETAMINA ► MIRTAZAPINA**

A cetamina pode potencializar os efeitos sedativos da mirtazapina. Deve-se monitorar a associação.

### **CETAMINA ► SELEGILINA**

A selegilina eleva os níveis da cetamina por sinergismo farmacodinâmico.

### **CETAMINA ► TIOPENTAL**

A cetamina pode aumentar os efeitos adversos/tóxicos do tiopental.

### **CETAMINA ► TRANILCIPROMINA**

A tranilcipromina eleva os níveis da cetamina por sinergismo farmacodinâmico. A combinação é contraindicada.

### **CETAMINA ► TRAZODONA**

A cetamina pode potencializar os efeitos sedativos da trazodona. É preciso monitorar a associação.

### **CETAMINA ► ZOLPIDEM**

A cetamina pode potencializar os efeitos sedativos do zolpidem. Deve-se monitorar a associação.



# CITALOPRAM

O citalopram é um inibidor discreto do CYP 2D6 e um substrato maior do CYP 3A4 e do 2A19.

## **CITALOPRAM ► ACETAZOLAMIDA**

A combinação aumenta o risco de prolongamento do intervalo QT e de hipocalemia. Deve-se monitorar a associação.

## **CITALOPRAM ► ÁCIDO ACETILSALICÍLICO**

Um agente pode aumentar a toxicidade do outro por sinergismo farmacodinâmico, com maior risco de sangramento gastrointestinal. Recomenda-se cautela.

## **CITALOPRAM ► ÁCIDO MEFENÂMICO**

A combinação pode aumentar o risco de sangramento, SIADH e hiponatremia, devendo ser monitorada.

## **CITALOPRAM ► ÁCIDO VALPROICO**

Há risco aumentado de SIADH, hiponatremia e outros efeitos colaterais. Deve-se monitorar a associação.

## **CITALOPRAM ► ÁLCOOL**

O citalopram pode aumentar a sedação causada pelo álcool. Há risco de prejuízo psicomotor. Deve-se monitorar a associação.

## **CITALOPRAM ► ALMOTRIPTANA**

Há risco aumentado de síndrome serotoninérgica e SNM. Recomenda-se evitar a associação.

## **CITALOPRAM ► AMILORIDA**

Ocorre aumento do risco de SIADH e hiponatremia. Deve-se monitorar a associação.

## **CITALOPRAM ► AMIODARONA**

Evidencia-se maior risco de aumento do intervalo QT. Deve-se evitar a combinação.

#### **CITALOPRAM ► ANFETAMINAS**

As anfetaminas podem aumentar os níveis de citalopram, por meio de mecanismos desconhecidos. Sugere-se monitorar a associação.

#### **CITALOPRAM ► ANTICOAGULANTES**

Há aumento do risco de sangramento. É preciso cautela na administração conjunta.

#### **CITALOPRAM ► ANTICONCEPCIONAIS ORAIS**

Não há evidência de redução da eficácia dos ACOs. Parece haver um risco maior de desenvolvimento de efeitos adversos sexuais dos ISRSs em mulheres que estejam usando ACOs concomitantemente, dependendo do genótipo do transportador de serotonina.

#### **CITALOPRAM ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

O citalopram, ao que parece, produz um pequeno aumento dos níveis séricos dos ADTs (18 a 47%), embora os resultados dos estudos sejam controversos. Um estudo verificou que o citalopram não produz alterações nos níveis séricos de amitriptilina, clomipramina e maprotilina. Já outro observou que o citalopram aumenta os níveis da desipramina, mas não da imipramina. A importância clínica desses fatos não está estabelecida. Há relato de 2 casos em que houve melhora clínica da depressão com essa combinação, sem efeitos adversos. Há um relato de morte na combinação de citalopram, imipramina e zolpidem.

#### **CITALOPRAM ► APOMORFINA**

Há risco de aumento do intervalo QT. Deve-se monitorar a associação.

#### **CITALOPRAM ► ARIPIPAZOL**

Ver *Aripiprazol* ► *Citalopram*.

#### **CITALOPRAM ► ATOMOXETINA**

Ver *Atomoxetina* ► *Citalopram*.

#### **CITALOPRAM ► AZITROMICINA**

Há risco de aumento do intervalo QT. Deve-se monitorar a associação.

#### **CITALOPRAM ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Citalopram*.

#### **CITALOPRAM ► BETABLOQUEADORES**

O citalopram aumenta o efeito e o potencial de toxicidade de agentes  $\beta$ -bloqueadores.

#### **CITALOPRAM ► BROMOCRIPTINA**

Há aumento do risco de síndrome serotoninérgica e SNM. Recomenda-se cautela com o uso combinado.

#### **CITALOPRAM ► BUSPIRONA**

Ver *Buspirona* ► *Citalopram*.

#### **CITALOPRAM ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Citalopram*.

#### **CITALOPRAM ► CARVEDILOL**

A combinação pode aumentar os níveis e os efeitos do carvedilol, devendo-se monitorar.

#### **CITALOPRAM ► CETOCONAZOL**

Nenhuma mudança na farmacocinética do citalopram foi observada após a administração de cetoconazol, sugerindo que outros inibidores do CYP 3A4 podem ser administrados com segurança com o citalopram.

#### **CITALOPRAM ► CIMETIDINA**

Recomenda-se monitorar a associação, pois pode aumentar os níveis de citalopram.

#### **CITALOPRAM ► CIPROEPTADINA**

A ciproeptadina pode reduzir os efeitos do citalopram. É preciso evitar a combinação.

#### **CITALOPRAM ► CIPROFLOXACINO**

Há risco de aumento do intervalo QT. Deve-se monitorar o uso combinado.

#### **CITALOPRAM ► CISAPRIDA**

Pode ocorrer aumento dos níveis plasmáticos de cisaprida e risco maior de prolongamento do intervalo QT. Deve-se monitorar a combinação.

#### **CITALOPRAM ► CLARITROMICINA**

A combinação exige monitoramento, pois pode aumentar os níveis de citalopram e o risco de prolongamento do intervalo QT.

#### **CITALOPRAM ► CLORPROMAZINA**

A combinação pode aumentar os níveis de clorpromazina. Há risco aumentado de prolongamento do intervalo QT.

#### **CITALOPRAM ► CLOZAPINA**

A combinação pode aumentar os níveis de clozapina. Há risco aumentado de síndrome serotoninérgica, SNM, SIADH e hiponatremia.

#### **CITALOPRAM ► DEXTROMETORFANO**

Ambos os fármacos aumentam os níveis de serotonina. Há maior risco de síndrome serotoninérgica e SNM. Deve-se evitar a combinação.

#### **CITALOPRAM ► DONEPEZIL**

A combinação pode aumentar os níveis de donepezil, potencializando os efeitos colinérgicos. Recomenda-se cautela na administração conjunta.

#### **CITALOPRAM ► DROPERIDOL**

Ocorre aumento de risco de prolongamento do intervalo QT. Deve-se monitorar com ECG e estar atento à combinação.

#### **CITALOPRAM ► DULOXETINA**

Há maior risco de SIADH, hiponatremia, síndrome serotoninérgica e SNM com o uso concomitante. Deve-se evitar a combinação.

#### **CITALOPRAM ► ERVAS DE AÇÃO CENTRAL**

Deve-se evitar o uso concomitante de valeriana, erva-de-São-João (hipérico) e *kava-kava* com citalopram. Há risco de potencialização de efeitos depressores do SNC com a combinação.

#### **CITALOPRAM ► FENTERMINA**

Um fármaco pode aumentar a toxicidade do outro. Deve-se monitorar a combinação.

#### **CITALOPRAM ► FLUFENAZINA**

A combinação pode aumentar os níveis de flufenazina e seus efeitos colaterais.

#### **CITALOPRAM ► GALANTAMINA**

A associação pode aumentar os níveis de galantamina e o risco de efeitos adversos colinérgicos. Deve-se monitorar o uso combinado.

#### **CITALOPRAM ► HALOPERIDOL**

A combinação pode aumentar os níveis de haloperidol, com mais efeitos colaterais. Deve-se monitorar o uso concomitante.

#### **CITALOPRAM ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

Há risco elevado de síndrome serotoninérgica e SNM. Somente deve-se iniciar o citalopram após 14 dias da parada do IMAO. É contraindicada a combinação.

#### **CITALOPRAM ► LAMOTRIGINA**

A lamotrigina pode aumentar a toxicidade do citalopram. Recomenda-se cautela com o uso combinado.

#### **CITALOPRAM ► LEVOMEPRMAZINA**

A levomepromazina pode aumentar os níveis de citalopram em um terço, possivelmente por inibição enzimática.

#### **CITALOPRAM ► LÍTIO**

A associação parece ter um efeito favorável no tratamento de TDM refratário, sem evidência de efeitos adversos. O citalopram pode aumentar os níveis séricos e o risco de toxicidade por lítio. Recomenda-se monitorar os níveis do lítio quando da adição do citalopram.

#### **CITALOPRAM ► MEPERIDINA**

Ambos aumentam os níveis de serotonina, podendo causar síndrome serotoninérgica. Recomenda-se cautela com o uso combinado.

#### **CITALOPRAM ► METADONA**

O citalopram pode causar prolongamento dose-dependente do intervalo QT no ECG, o que pode ser potencializado pela combinação com metadona. Deve-se monitorar com ECG. Também pode haver aumento de risco para efeitos adversos serotoninérgicos.

#### **CITALOPRAM ► METILFENIDATO**

Pode ocorrer aumento dos níveis de citalopram e de seus efeitos adversos. Alguns estudos demonstram melhora da resposta clínica aos ISRSs com a associação de

metilfenidato.

#### **CITALOPRAM ► METOCLOPRAMIDA**

O uso combinado aumenta o risco de síndrome serotoninérgica, SNM, distonias e ECEs. Recomenda-se cautela com essa associação.

#### **CITALOPRAM ► METOPROLOL**

A combinação pode aumentar os níveis de metoprolol, causando mais efeitos adversos, como bradicardia e hipotensão.

#### **CITALOPRAM ► MIRTAZAPINA**

Como ambas as substâncias aumentam os níveis de serotonina, pode ocorrer aumento de efeitos adversos serotoninérgicos. Deve-se ter cautela.

#### **CITALOPRAM ► MOCLOBEMIDA**

Cinco casos fatais de síndrome serotoninérgica foram relatados após *overdose* de moclobemida e citalopram ou clomipramina. A combinação não deve ser utilizada.

Ver *Moclobemida* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

#### **CITALOPRAM ► MODAFINILA**

Na combinação de modafinila com citalopram ou escitalopram, os níveis séricos dessas 2 medicações podem ficar aumentados. Deve-se ter precaução com o uso concomitante.

#### **CITALOPRAM ► OMEPRAZOL**

Pode haver aumento das concentrações plasmáticas do citalopram de aproximadamente 50%.

#### **CITALOPRAM ► ONDANSETRONA**

Há risco de prolongamento do intervalo QT no ECG com essa associação.

#### **CITALOPRAM ► OPIOIDES**

A combinação leva a aumento de risco de síndrome serotoninérgica. Deve haver monitoração.

#### **CITALOPRAM ► OXCARBAZEPINA**

A oxcarbazepina pode provocar aumento dos níveis de citalopram e maior efeito antidepressivo em pacientes com comorbidade de epilepsia e TDM. Há maior risco também para efeitos adversos serotoninérgicos, SIADH e prolongamento do intervalo



QT. É preciso monitorar o sódio.

#### **CITALOPRAM ► PIMOZIDA**

A administração conjunta leva a aumento dos níveis de pimizida. Há risco de prolongamento do intervalo QT. A combinação é contraindicada.

#### **CITALOPRAM ► PIPOTIAZINA**

A combinação pode aumentar os níveis de pipotiazina e seus efeitos colaterais.

#### **CITALOPRAM ► PROMETAZINA**

Pode ocorrer aumento dos níveis de prometazina e de seus efeitos adversos, assim como aumento de sintomas adversos serotoninérgicos e SIADH com o uso concomitante. Deve-se monitorar o sódio.

#### **CITALOPRAM ► QUETIAPINA**

Há maior risco de aumento do intervalo QT. Deve-se evitar a combinação em pacientes com fatores de risco ou em uso concomitante de outros fármacos que prolonguem o intervalo QT. Os efeitos adversos devem ser monitorados.

#### **CITALOPRAM ► RISPERIDONA**

A combinação pode aumentar os níveis de risperidona, com maior risco de efeitos adversos. Há relato de um caso de exacerbação de priapismo idiopático com o uso concomitante dos fármacos. Foi referido também aumento do intervalo QT. É uma associação utilizada no tratamento do TOC refratário.

#### **CITALOPRAM ► SIBUTRAMINA**

A sibutramina é um substrato maior de 3A4, assim como o citalopram, podendo haver aumento de toxicidade do citalopram, induzindo síndrome serotoninérgica. Desaconselha-se a combinação.

#### **CITALOPRAM ► SUMATRIPTANA**

Ambos os fármacos aumentam os níveis de serotonina, potencializando o risco de efeitos adversos serotoninérgicos.

#### **CITALOPRAM ► TIORIDAZINA**

A combinação ocasiona risco aumentado de prolongamento do intervalo QT, devendo ser evitada.

### **CITALOPRAM ► TRAMADOL**

Há risco maior de toxicidade, síndrome serotoninérgica, SNM e convulsões. Recomenda-se cautela com a associação.

### **CITALOPRAM ► TRANILCIPROMINA**

Ver *Citalopram* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

### **CITALOPRAM ► TRAZODONA**

A combinação pode aumentar os efeitos adversos serotoninérgicos.

### **CITALOPRAM ► TRIMEPRAZINA**

A trimepazina pode elevar em até um terço os níveis plasmáticos do citalopram, por inibição enzimática, sem relevância clínica aparente.

### **CITALOPRAM ► TRIPTOFANO**

Ambos aumentam os níveis de serotonina, podendo ocasionar aumento dos efeitos colaterais e síndrome serotoninérgica.

### **CITALOPRAM ► VARDENAFILA**

A combinação pode aumentar os níveis plasmáticos de vardenafila, aumentando o risco de efeitos adversos. Pode aumentar também o risco de prolongamento do intervalo QT e de arritmias cardíacas. Deve-se monitorar o ECG.

### **CITALOPRAM ► VARFARINA**

Um pequeno aumento no tempo de protrombina produzido pela administração conjunta de citalopram e varfarina parece não ser de maior importância clínica. Mesmo assim, recomenda-se monitorar o paciente com a combinação de ambas as substâncias.

### **CITALOPRAM ► VENLAFAXINA**

Há aumento do risco de sintomas adversos serotoninérgicos com a combinação.

### **CITALOPRAM ► ZIPRASIDONA**

Há risco de prolongamento do intervalo QT e de efeitos adversos serotoninérgicos. Deve-se evitar a combinação.



# CLONIDINA

O metabolismo da clonidina ainda é pouco conhecido, sendo provável o envolvimento do CYP 2D6.

## CLONIDINA ► ÁLCOOL

O álcool associado à clonidina tem seus efeitos sedativos aumentados.

## CLONIDINA ► ANESTÉSICOS

O uso associado de clonidina e anestésicos gerais potencializa a depressão do SNC. A pré-medicação anestésica com clonidina reduz a necessidade de opioides e anestésicos intraoperatórios. A clonidina também diminui a dose de anestésicos necessária para a indução IV. A pré-medicação anestésica associada com clonidina pode provocar um prolongamento do bloqueio sensorial e motor, além de um nível maior de sedação e de analgesia pós-operatória. Foram observadas influências mínimas nos parâmetros hemodinâmicos.

## CLONIDINA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Clonidina*.

## CLONIDINA ► ANTI-HIPERTENSIVOS

Quando administrada com outros agentes anti-hipertensivos, incluindo diuréticos, o efeito hipotensor da clonidina é potencializado. Esse efeito costuma ser vantajoso terapêuticamente; entretanto, ajuste de dose é necessário.

## CLONIDINA ► ANTIPSICÓTICOS

A clonidina tem seus efeitos anti-hipertensivos diminuídos quando utilizada em associação com neurolépticos, em consequência do bloqueio de receptores noradrenérgicos e dopaminérgicos pelos APs. Ocorre, entretanto, aumento dos efeitos sedativos e do risco de hipotensão postural. A clonidina diminui, ainda, o nível de disparo dos neurônios do *locus coeruleus*; talvez por essa razão tem sido utilizada associada ao haloperidol no tratamento de esquizofrenia e psicoses. *Delirium* já foi descrito em pacientes recebendo flufenazina e clonidina. Os sintomas desapareceram

após a descontinuação da clonidina. Pesquisas em amostras pequenas sugerem que a associação tem um resultado muito melhor sobre os sintomas do que o uso isolado do AP. Entretanto, a interação entre APs e clonidina ainda não está esclarecida.

#### **CLONIDINA ► BARBITÚRICOS**

A clonidina associada aos barbitúricos aumenta seus efeitos depressores do SNC.

#### **CLONIDINA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Clonidina*.

#### **CLONIDINA ► BETABLOQUEADORES**

Pode ocorrer hipertensão grave na descontinuação abrupta da clonidina em pacientes em uso concomitante de  $\beta$ -bloqueadores, na troca de clonidina por  $\beta$ -bloqueadores e na descontinuação simultânea de ambas as substâncias. Os  $\beta$ -bloqueadores inibem a vasodilatação mediada pelo receptor  $\beta_2$ , deixando a vasoconstrição mediada pelo receptor  $\alpha_2$  sem oposição. A descontinuação do  $\beta$ -bloqueador antes da clonidina pode diminuir a ocorrência de hipertensão de rebote. Pode ocorrer, ainda, aumento da bradicardia com o uso simultâneo de  $\beta$ -bloqueador e clonidina. Parece não haver diferenças significativas na interação da clonidina com  $\beta$ -bloqueador seletivo (p. ex., atenolol) ou não seletivo (p. ex., propranolol).

#### **CLONIDINA ► BUSPIRONA**

Ver *Buspirona* ► *Clonidina*.

#### **CLONIDINA ► CIPROEPTADINA**

A associação de um fármaco antisserotonérgico com um agonista noradrenérgico em pacientes com lesão medular foi capaz de tornar mais fásica e menos clônica a atividade eletromiográfica de seus membros inferiores, resultando em melhora no padrão cinemático, que foi acentuada com a fisioterapia.

#### **CLONIDINA ► CLORPROMAZINA**

O bloqueio  $\alpha$ -adrenérgico provocado pela clonidina e o bloqueio dopaminérgico causado pelos fenotiazínicos acarretam exacerbação da atividade  $\alpha$ -adrenérgica, podendo ocasionar delírios, obnubilação mental e agitação. Deve-se evitar a administração conjunta, substituindo a clonidina pela hidralazina.

#### **CLONIDINA ► CLORTALIDONA**

A clonidina associada à clortalidona tem seu efeito anti-hipertensivo aumentado.

### **CLONIDINA ► CLOZAPINA**

Há sinergismo farmacodinâmico aumentando o efeito hipotensor. Há potencial de *delirium*. Deve-se monitorar o uso concomitante com cautela.

### **CLONIDINA ► DIGOXINA**

Deve-se ter cuidado com potenciais efeitos aditivos, como bradicardia e bloqueio AV.

### **CLONIDINA ► FENOBARBITAL**

A combinação aumenta a depressão do SNC. Deve-se administrar com precaução e orientar o paciente a evitar operar máquinas perigosas e conduzir veículos.

### **CLONIDINA ► FENOTIAZÍNICOS**

O bloqueio  $\alpha$ -adrenérgico provocado pela clonidina e o bloqueio dopaminérgico causado pelos fenotiazínicos acarretam exacerbação da atividade  $\beta$ -adrenérgica, podendo ocasionar delírios, obnubilação mental e agitação. *Delirium* já foi descrito em, pelo menos, um paciente recebendo flufenazina e clonidina. Os sintomas desapareceram após a descontinuação da clonidina. Deve-se evitar a administração conjunta, substituindo a clonidina pela hidralazina.

### **CLONIDINA ► GUANETIDINA**

A clonidina e a guanetidina utilizadas em conjunto têm seus efeitos somados. Essa combinação costuma ser utilizada para controle da hipertensão. Deve-se atentar para bradicardia.

### **CLONIDINA ► HALOPERIDOL**

A clonidina, um agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico (autorreceptores), tem seus efeitos anti-hipertensivos diminuídos quando utilizada em associação com neurolépticos, em consequência do bloqueio de receptores noradrenérgicos e dopaminérgicos pelos APs. Ocorre, entretanto, aumento dos efeitos sedativos. A clonidina diminui, ainda, o nível de disparo dos neurônios do *locus coeruleus*; talvez por essa razão tem sido utilizada associada ao haloperidol no tratamento de esquizofrenia e psicoses. Pesquisas em pequenas amostras sugerem que a associação tem um resultado bem mais positivo na melhora dos sintomas do que o uso isolado do AP.

### **CLONIDINA ► INDOMETACINA**

O uso de ambas as substâncias inibe o efeito anti-hipertensivo da clonidina.

### **CLONIDINA ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

O uso associado de clonidina e IMAOs potencializa a depressão do SNC. A administração deve ser feita com precaução, reajustando-se a dose da clonidina, quando necessário. A retirada desta pode resultar em excesso de catecolaminas circulantes; portanto, deve-se ter cuidado ao administrar substâncias que afetam o metabolismo (IMAOs) ou a captação tecidual (ADTs) dessas amins.

#### **CLONIDINA ► IOIMBINA**

Uma paciente com SAOS em uso de clonidina apresentou acidose respiratória grave, hipotensão e depressão do SNC. A acidose melhorou com ventilação mecânica, e a depressão do SNC e a hipotensão melhoraram com a introdução da ioimbina, que antagonizou os efeitos da clonidina.

#### **CLONIDINA ► LEVODOPA**

A administração conjunta reduz o efeito antiparkinsoniano, por antagonismo, devendo-se evitar essa associação.

#### **CLONIDINA ► LEVOMEPROMAZINA**

O bloqueio  $\alpha$ -adrenérgico provocado pela clonidina e o bloqueio dopaminérgico causado pelos fenotiazínicos acarretam exacerbação da atividade  $\beta$ -adrenérgica, podendo ocasionar delírios, obnubilação mental e agitação. Deve-se evitar a administração conjunta, substituindo-se a clonidina pela hidralazina. *Delirium* já foi descrito em, pelo menos, um paciente recebendo flufenazina e clonidina. Os sintomas desapareceram após a descontinuação de clonidina.

#### **CLONIDINA ► LÍTIO**

A combinação de lítio com clonidina pode causar pequenos aumentos da PA, quando comparada com a clonidina em uso isolado. Isso ocorre porque o lítio diminui a sensibilidade do receptor  $\alpha_2$ -adrenérgico, reduzindo a resposta anti-hipertensiva da clonidina. A eficácia da clonidina, portanto, pode ser reduzida na presença de lítio.

#### **CLONIDINA ► MAPROTILINA**

Parece não haver interações entre esses fármacos.

#### **CLONIDINA ► METILFENIDATO**

A associação de clonidina com metilfenidato no tratamento de TDAH provocou anormalidades no ECG, que diminuíram com a redução da dose da clonidina. Há relatos de 5 mortes atribuídas ao uso dessa combinação.

### **CLONIDINA ► MIANSERINA**

Há uma possível inibição do efeito anti-hipertensivo na administração conjunta de clonidina e mianserina, por antagonismo dos receptores adrenérgicos. Entretanto, alguns estudos demonstram não haver efeito da mianserina sobre a clonidina.

### **CLONIDINA ► MIRTAZAPINA**

A mirtazapina exerce seu efeito antidepressivo estimulando o sistema noradrenérgico pelo bloqueio central de receptores  $\alpha_2$  inibitórios. A clonidina exerce seu efeito anti-hipertensivo estimulando esses receptores e causando redução da liberação endógena de noradrenalina. Portanto, ambos os fármacos apresentam mecanismos de ação potencialmente opostos. Há o relato de um caso de urgência hipertensiva após a introdução de mirtazapina em um paciente estabilizado com clonidina.

### **CLONIDINA ► MORFINA**

Podem ocorrer aumento da depressão do SNC e potencialização dos efeitos hipotensores da clonidina. Deve-se administrar a associação com cuidado e orientar o paciente a evitar operar máquinas perigosas e conduzir veículos.

### **CLONIDINA ► NALTREXONA**

A associação de naltrexona e clonidina no tratamento da adição a heroína obteve menor porcentagem de catabólitos urinários de heroína e melhora no humor e nas relações familiares quando comparada a placebo, clonidina e clonidina/naloxona.

### **CLONIDINA ► NEOSTIGMINA**

O uso associado de clonidina e neostigmina provoca aumento da analgesia e diminuição da hipotensão induzida pela clonidina, sem aumentar os efeitos adversos de cada substância.

### **CLONIDINA ► OLANZAPINA**

Há potencial aumento do risco de hipotensão e *delirium* com o uso associado.

### **CLONIDINA ► PERICIAZINA**

Inibem-se mutuamente.

### **CLONIDINA ► PROPRANOLOL**

Pode ocorrer hipertensão grave na descontinuação abrupta de clonidina em pacientes que recebem a combinação, na troca de clonidina por  $\beta$ -bloqueadores e na descontinuação simultânea de ambos os fármacos. Os  $\beta$ -bloqueadores inibem a

vasodilatação mediada pelo receptor  $\alpha_2$ , deixando a vasoconstrição mediada por tal receptor sem oposição. A descontinuação do  $\beta$ -bloqueador antes da clonidina pode diminuir a ocorrência de hipertensão de rebote. Pode, ainda, haver aumento da bradicardia com o uso de  $\beta$ -bloqueador e clonidina simultaneamente.

#### **CLONIDINA ► RISPERIDONA**

Com o uso associado, há potencial aumento do risco de hipotensão e *delirium*.

#### **CLONIDINA ► TIAZÍDICOS**

Os diuréticos favorecem o efeito anti-hipertensivo da clonidina.

#### **CLONIDINA ► TOLAZOLINA**

A tolazolina pode reduzir ou inibir de modo dose-dependente a ação da clonidina, podendo, por esse motivo, ser utilizada como antídoto.

#### **CLONIDINA ► TRANILCIPROMINA**

A ação anti-hipertensiva da clonidina pode ser bloqueada pelo uso simultâneo de IMAOs. O uso associado de clonidina e IMAOs potencializa a depressão do SNC. A administração deve ser realizada com precaução, fazendo-se o reajuste de dose da clonidina, quando necessário. A retirada da clonidina pode resultar em excesso de catecolaminas circulantes; portanto, deve-se ter cuidado ao administrar substâncias que afetem o metabolismo (IMAO) ou a captação tecidual (ADTs) dessas aminas.

#### **CLONIDINA ► TRAZODONA**

A trazodona diminui os efeitos anti-hipertensivos da clonidina; entretanto, a interação não apresenta relevância clínica. O uso simultâneo de trazodona e anti-hipertensivos pode causar hipotensão, pela soma dos efeitos hipotensores. Foi relatado um caso de síncope, com hipotensão, bradicardia e sedação em um menino de 12 anos em tratamento com dextroanfetamina, clonidina e trazodona.

#### **CLONIDINA ► VERAPAMIL**

Há 2 relatos de bloqueio AV e hipotensão profunda com a adição de clonidina ao tratamento com verapamil.

#### **CLONIDINA ► ZIPRASIDONA**

A combinação pode levar a sinergismo farmacodinâmico, com potencial de *delirium* e aumento do efeito hipotensor.





# CLORPROMAZINA

A clorpromazina é metabolizada, principalmente, pela enzima 2D6 do sistema enzimático CYP 450. Atua também como um inibidor do CYP 2D6.

## **CLORPROMAZINA ► ÁCIDO VALPROICO**

Ver *Ácido Valproico* ► *Clorpromazina*.

## **CLORPROMAZINA ► ADRENALINA**

O uso concomitante de adrenalina e fenotiazinas pode provocar hipotensão.

## **CLORPROMAZINA ► ÁLCOOL**

Ocorre aumento dos efeitos depressores sobre o SNC de ambas as substâncias e, conseqüentemente, da sedação. O álcool interfere, ainda, no metabolismo dos APs. Está bem documentado que, na associação com fenotiazinas, há piora da concentração, da coordenação e do juízo crítico, bem como tonturas, letargia, hipotensão e depressão respiratória. O risco é maior em pessoas com asma, disfunção respiratória e infecções respiratórias. A tontura é um sintoma importante no uso associado do álcool com clorpromazina, tioridazina e flupentixol e tem menor importância com haloperidol e sulpirida. Pode haver, ainda, aumento dos ECEs e hepatotoxicidade.

## **CLORPROMAZINA ► ALFUZOSINA**

Com o uso combinado, pode ocorrer efeito aditivo no prolongamento do intervalo QT, aumentando o risco de arritmias malignas.

## **CLORPROMAZINA ► AMISULPRIDA**

Ver *Amisulprida* ► *Antipsicóticos*.

## **CLORPROMAZINA ► AMITRIPTILINA**

A administração conjunta dos ADTs amitriptilina ou imipramina com clorpromazina pode resultar em aumento da concentração sérica desta última.

## **CLORPROMAZINA ► ANFETAMINAS**

Aps podem diminuir o efeito estimulante das anfetaminas.

### **CLORPROMAZINA ► ANTIÁCIDOS**

Os antiácidos reduzem os níveis séricos de clorpromazina por interferência na absorção. Esse problema pode ser minimizado separando-se as doses em algumas horas.

### **CLORPROMAZINA ► ANTICOAGULANTES**

A clorpromazina pode reduzir o efeito dos anticoagulantes orais.

### **CLORPROMAZINA ► ANTICOLINÉRGICOS**

A combinação pode aumentar os efeitos colaterais/tóxicos dos outros anticolinérgicos.

### **CLORPROMAZINA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Clorpromazina*.

### **CLORPROMAZINA ► ANTIMALÁRICOS**

Pode haver aumento dos níveis de clorpromazina com o uso associado de antimaláricos (cloroquina).

### **CLORPROMAZINA ► BETABLOQUEADORES**

Os APs de baixa potência aumentam os efeitos hipotensores dos  $\beta$ -bloqueadores. Parece que o propranolol em altas doses tem um efeito AP. Em pacientes com esquizofrenia, violentos e agressivos, resistentes à terapêutica habitual, pode ser tentada a associação de neuroléptico e propranolol. O uso associado de clorpromazina com propranolol promove aumento dos níveis dos APs em 100 a 500%. Os APs podem diminuir o metabolismo dos  $\beta$ -bloqueadores.

### **CLORPROMAZINA ► BIPERIDENO**

O biperideno é utilizado com frequência associado aos APs, para combater seus ECEs. No entanto, com os APs que têm efeitos anticolinérgicos intensos, como a clorpromazina, pode ocorrer potencialização desses efeitos, levando a quadros tóxicos, com *delirium* e íleo paralítico.

### **CLORPROMAZINA ► CAFÉ OU CHÁ**

Estudos mostram que alguns APs, como a clorpromazina, formam um complexo com chá ou café e precipitam.

### **CLORPROMAZINA ► CAPTOPRIL (IECA)**

A clorpromazina aumenta os efeitos hipotensores dos IECAs, podendo causar grave hipotensão postural.

### **CLORPROMAZINA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Clorpromazina*.

### **CLORPROMAZINA ► CICLOFOSFAMIDA**

A clorpromazina pode aumentar a ação antitumoral da ciclofosfamida.

### **CLORPROMAZINA ► CIMETIDINA**

A cimetidina diminui a absorção dos APs por aumento da motilidade intestinal. Pode haver uma diminuição nos níveis de clorpromazina com a adição de cimetidina. A ranitidina não interage com os APs, sendo seu uso preferível, quando necessário.

### **CLORPROMAZINA ► CIPROFLOXACINO**

Pode ocorrer efeito aditivo no prolongamento do intervalo QT, aumentando o risco de arritmias malignas.

### **CLORPROMAZINA ► CLONAZEPAM**

A associação de BZDs com clorpromazina provoca aumento da sedação e, eventualmente, depressão respiratória, sobretudo em pacientes com DPOC. É, no entanto, uma alternativa para evitar o uso de doses muito altas de APs, particularmente em pacientes bipolares.

### **CLORPROMAZINA ► CLONIDINA**

Ver *Clonidina* ► *Clorpromazina*.

### **CLORPROMAZINA ► CLOZAPINA**

O uso combinado de clozapina e APs de alta potência aumenta o risco ECEs, discinesia tardia e SNM. Deve-se evitar a associação com tioridazina e ter cautela na associação com clorpromazina, devido ao risco aumentado de granulocitopenia.

### **CLORPROMAZINA ► DESMOPRESSINA**

A combinação de clorpromazina com desmopressina pode aumentar os efeitos tóxicos desta última (cefaleia, congestão nasal, epistaxe, dor abdominal).

### **CLORPROMAZINA ► DIAZÓXIDO**

A combinação de clorpromazina e diazóxido pode causar aumento do efeito hiperglicemiante.

#### **CLORPROMAZINA ► FENITOÍNA**

Mesmo havendo resultados controversos, alguns estudos mostram que a clorpromazina pode aumentar os níveis de fenitoína em até mais de 50%, podendo ocorrer intoxicação por fenitoína.

#### **CLORPROMAZINA ► FUMO**

A nicotina pode diminuir os níveis séricos dos APs, por induzir as enzimas hepáticas. O *clearance* da clorpromazina mostrou-se aumentado, embora a relevância clínica desse fato não seja conhecida. Os níveis séricos de APs em pacientes com esquizofrenia fumantes são maiores do que nos pacientes esquizofrênicos não fumantes.

#### **CLORPROMAZINA ► GUANETIDINA**

A clorpromazina diminui os efeitos anti-hipertensivos da guanetidina, pois impede sua captação pelo neurônio, impossibilitando que alcance seus sítios de ação. Portanto, deve-se evitar essa associação.

#### **CLORPROMAZINA ► HALOPERIDOL**

O haloperidol pode aumentar o efeito de prolongamento do intervalo QT da clorpromazina. Esta, por sua vez, pode diminuir o metabolismo do haloperidol.

#### **CLORPROMAZINA ► HIPOGLICEMIANTE ORAIS**

Fenotiazinas podem diminuir a eficácia dos hipoglicemiantes orais. Isso ocorre por causarem hiperglicemia e intolerância à glicose.

#### **CLORPROMAZINA ► IMIPRAMINA**

A administração conjunta dos ADTs amitriptilina ou imipramina e clorpromazina pode resultar em aumento da concentração sérica desta última.

#### **CLORPROMAZINA ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

O uso concomitante de fenotiazinas e ISRSs pode aumentar os efeitos colaterais/tóxicos dos ISRSs – em especial, deve-se atentar para aumento do risco de síndrome serotoninérgica e SNM. Os antidepressivos também podem aumentar o efeito hipotensor dos APs.

### **CLORPROMAZINA ► LAMOTRIGINA**

O uso concomitante de ambas as substâncias esteve associado ao desenvolvimento de necrólise epidérmica tóxica em um relato de caso.

### **CLORPROMAZINA ► LÍTIO**

Muito se discutiu acerca da hipótese levantada por Cohen e Cohen, em 1974, de que uma encefalopatia grave do tipo encefalite, seguida por dano permanente, poderia ocorrer durante o uso combinado de lítio com haloperidol. Posteriormente, sugeriu-se que tal quadro poderia ocorrer também com a clorpromazina e a tioridazina e se caracterizaria por confusão, hipertermia e ECEs, como rigidez grave, estupor, disartria, acinesia, mutismo e discinesia do tipo orobucolingual. Na verdade, essa hipótese nunca foi confirmada, e nem o que ocorreu ficou bem esclarecido. Apesar do possível aumento da neurotoxicidade, a combinação de APs e lítio é bastante utilizada em episódios maníacos agudos do TB e no transtorno esquizoafetivo. Deve-se ressaltar que a maioria dos estudos sugere que a neurotoxicidade é reversível com a suspensão de um ou de ambos os medicamentos e que o desenvolvimento desta depende de múltiplos fatores, tais como o tipo e a dose do AP, a existência prévia de patologia do SNC e a dose de lítio usada.

### **CLORPROMAZINA ► LORAZEPAM**

A associação de BZDs com clorpromazina provoca aumento da sedação e, eventualmente, depressão respiratória, sobretudo em pacientes com DPOC. É, no entanto, uma alternativa para evitar doses muito altas de APs.

### **CLORPROMAZINA ► MACONHA**

Foi demonstrado que o *clearance* da clorpromazina é aumentado pelo uso de maconha, com sonolência adicional.

### **CLORPROMAZINA ► METOPROLOL**

A clorpromazina pode aumentar os níveis séricos de metoprolol.

### **CLORPROMAZINA ► NALTREXONA**

Há relatos de casos de sonolência grave com o uso de naltrexona e clorpromazina.

### **CLORPROMAZINA ► PINDOLOL**

A associação deve ser evitada ou monitorada com cautela, pelo risco de hipotensão e síncope posturais que acarreta.

### **CLORPROMAZINA ► PIPERAZINA**

A combinação de piperazina e clorpromazina pode aumentar o risco de ocorrerem convulsões.

### **CLORPROMAZINA ► PROMETAZINA**

A prometazina pode ser associada à meperidina na sedação oral de crianças clinicamente debilitadas, sendo um pouco menos eficaz naquelas que são usuárias de psicofármacos. A associação de clorpromazina ao esquema pode aumentar ainda mais sua eficácia. O emprego dessa associação como analgesia durante o trabalho de parto pode, entretanto, causar bradicardia fetal e elevação da PA materna.

### **CLORPROMAZINA ► PROPRANOLOL**

Os APs de baixa potência aumentam os efeitos hipotensores dos  $\beta$ -bloqueadores. Parece que o propranolol em altas doses tem efeito AP. Em pacientes com esquizofrenia, violentos e agressivos, resistentes à terapêutica habitual, pode ser tentada a associação de neuroléptico e propranolol. O uso associado de tioridazina ou clorpromazina com propranolol pode elevar os níveis dos APs em 100 a 500%.

### **CLORPROMAZINA ► REBOXETINA**

A reboxetina é amplamente ligada a proteínas (97%), em especial à fração glicoproteína ácida  $\alpha_1$ , e pode interagir com substâncias com alta afinidade por essa fração, como a clorpromazina.

### **CLORPROMAZINA ► RISPERIDONA**

Pode ocorrer aumento dos níveis séricos de risperidona, desencadeando ECEs, com perda de suas características de APA.

### **CLORPROMAZINA ► SULPIRIDA**

Pode ocorrer aumento dos efeitos adversos/toxicidade da sulpirida.

### **CLORPROMAZINA ► TAMOXIFENO**

A clorpromazina pode aumentar o efeito do tamoxifeno.

### **CLORPROMAZINA ► TIORIDAZINA**

A clorpromazina pode causar aumento do efeito do prolongamento do intervalo QTc da tioridazina.

### **CLORPROMAZINA ► TRAMADOL**

A clorpromazina pode diminuir o efeito analgésico do tramadol.

#### **CLORPROMAZINA ► TRAZODONA**

Há relatos de aumento da hipotensão quando a trazodona foi adicionada à clorpromazina.

#### **CLORPROMAZINA ► TUBERCULOSTÁTICOS (RIFAMPICINA, ISONIAZIDA E PIRAZINAMIDA)**

Há um relato de caso de um paciente com esquizofrenia que fazia uso de clorpromazina e desenvolveu SNM após o início de tratamento para tuberculose com rifampicina, isoniazida e pirazinamida.

#### **CLORPROMAZINA ► ZIPRASIDONA**

A clorpromazina pode aumentar o efeito de prolongamento do intervalo QTc da ziprasidona.

#### **CLORPROMAZINA ► ZOLPIDEM**

Há relatos de sedação excessiva com a combinação de clorpromazina e zolpidem. Este aumenta a meia-vida daquela. A clorpromazina não altera a farmacocinética do zolpidem.

#### **CLORPROMAZINA ► ZOPICLONA**

Apesar de não terem sido observadas interações farmacocinéticas entre a zopiclona e a clorpromazina, a combinação de ambas produziu maior retardo psicomotor do que a clorpromazina sozinha, tanto no desempenho objetivo quanto no relato subjetivo dos voluntários testados.



# CLOZAPINA

A clozapina é um substrato para várias isoenzimas do CYP 450, em particular 1A2, 2D6 e 3A4.

## **CLOZAPINA ► ÁCIDO VALPROICO/VALPROATO DE SÓDIO**

Ver *Ácido Valproico ► Clozapina*.

## **CLOZAPINA ► AGENTES CITOTÓXICOS**

Há maior risco de agranulocitose com a combinação.

## **CLOZAPINA ► ÁLCOOL**

Álcool administrado com clozapina aumenta os riscos de sedação.

## **CLOZAPINA ► AMPRENAVIR**

Provavelmente haja aumento da concentração da clozapina com o uso concomitante.

## **CLOZAPINA ► ANTIBIÓTICOS**

Alguns antibióticos causam neutropenia/leucopenia. Se usados juntamente com clozapina, podem aumentar a chance de neutropenia induzida por ela, o que deve ser evitado. Antibióticos que são seguros para administrar em concomitância com a clozapina incluem: penicilinas (exceto penicilina G benzatina), tetraciclina, aminoglicosídeos, macrolídeos, claritromicina, alguns antituberculosos (etambutol, pirazinamida, estreptomicina), clofazimina, hexamina, espectinomicina, cicloserina e polimixina B. Antibióticos e antifúngicos que, se usados com a clozapina, podem causar neutropenia/leucopenia incluem: cefalosporinas, cefamicinas, clindamicina, lincomicina, sulfonamidas, trimetoprima, alguns antituberculosos (capreomicina, isoniazida, rifampicina), dapsona, metronidazol, tinidazol, fluoroquinolonas (ácido nalidíxico, ciprofloxacino), nitrofurantoína, cloranfenicol, vancomicina e teicoplanina.

## **CLOZAPINA ► ANTICOLINÉRGICOS**

Os anticolinérgicos diminuem a absorção intestinal dos neurolépticos. Além disso, pode ocorrer potencialização dos efeitos, pois muitos APs também são



anticolinérgicos. Pode haver desde pequenos prejuízos da memória até alterações cognitivas importantes, hipertermia e psicose atropínica, que se manifesta sob a forma de *delirium*. Os anticolinérgicos podem reduzir a melhora dos sintomas positivos produzida pelos neurolépticos, provavelmente pela diminuição dos níveis séricos dos APs orais e de depósito, mas não por aumento do *clearance*. Outras possíveis complicações são: SNM, constipação intestinal grave e íleo paralítico.

### **CLOZAPINA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Clozapina*.

### **CLOZAPINA ► ANTIPSICÓTICOS**

O uso combinado de clozapina e APs de alta potência leva a maior risco de ECEs, discinesia tardia, aumento do intervalo QT e SNM. Deve-se evitar a associação com tioridazina e ter cautela na associação com clorpromazina, devido ao risco aumentado de granulocitopenia.

### **CLOZAPINA ► ANTITIREOIDIANOS**

Há relatos de agranulocitose, granulocitopenia e hepatotoxicidade com o uso associado de antitireoidianos. Recomenda-se evitar a combinação com clozapina, devido ao aumento do risco de ocorrência desses graves efeitos adversos.

### **CLOZAPINA ► AZAPROPAZONA**

Há maior risco de agranulocitose.

### **CLOZAPINA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Clozapina*.

### **CLOZAPINA ► BIPERIDENO**

Ver *Biperideno* ► *Clozapina*.

### **CLOZAPINA ► BUSPIRONA**

Ver *Buspirona* ► *Clozapina*.

### **CLOZAPINA ► CAFEÍNA**

A cafeína pode elevar os níveis séricos da clozapina, aumentando o risco de toxicidade.

### **CLOZAPINA ► CAPTOPRIL (IECA)**

A combinação pode aumentar o risco de hipotensão.

#### **CLOZAPINA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Clozapina*.

#### **CLOZAPINA ► CETOCONAZOL**

Há relatos de crises epiléticas com o uso dessa combinação. A clozapina pode provocar convulsões, efeito relacionado à dose. O cetoconazol diminui o *clearance* da clozapina, aumentando seus níveis plasmáticos, predispondo à ocorrência de efeitos adversos.

#### **CLOZAPINA ► CIMETIDINA**

Pode ocorrer aumento dos níveis plasmáticos de clozapina. Recomenda-se utilizar a ranitidina, quando necessário.

#### **CLOZAPINA ► CIPROFLOXACINO**

Pode ocorrer elevação dos níveis plasmáticos de clozapina, aumentando o risco de efeitos adversos. Há maior risco de prolongamento do intervalo QT.

#### **CLOZAPINA ► CLOMIPRAMINA**

A combinação aumenta o risco de depressão do SNC, arritmias, prolongamento do intervalo QT, efeitos anticolinérgicos e convulsões.

#### **CLOZAPINA ► CLONIDINA**

Ver *Clonidina* ► *Clozapina*.

#### **CLOZAPINA ► CLORPROMAZINA**

Ver *Clorpromazina* ► *Clozapina*.

#### **CLOZAPINA ► DILTIAZEM**

A combinação leva a aumento do nível sérico da clozapina, com maior risco de efeitos colaterais, bem como a maior risco de hipotensão.

#### **CLOZAPINA ► DIPIRONA**

Deve-se evitar o uso combinado, pois ambas as substâncias podem causar agranulocitose.

#### **CLOZAPINA ► DONEPEZIL**

A combinação pode diminuir a ação do donepezil e aumentar o risco de convulsão.

#### **CLOZAPINA ► ENALAPRIL**

A combinação aumenta o risco de hipotensão.

#### **CLOZAPINA ► ERITROMICINA**

Ocorre aumento do nível sérico da clozapina com o uso combinado.

#### **CLOZAPINA ► ESCITALOPRAM**

A combinação pode aumentar os níveis de clozapina. Há risco aumentado de síndrome serotoninérgica, SNM, SIADH e hiponatremia.

#### **CLOZAPINA ► FENELZINA**

Pode ocorrer aumento da sedação, hipotensão e convulsões.

#### **CLOZAPINA ► FENITOÍNA**

A fenitoína pode causar redução importante nos níveis séricos da clozapina, levando à exacerbação dos sintomas psicóticos. Há maior risco de depressão do SNC.

#### **CLOZAPINA ► FENOBARBITAL**

A combinação leva a aumento do risco de depressão do SNC e diminuição do nível sérico da clozapina.

#### **CLOZAPINA ► FLECAINIDA**

Há maior risco de arritmias e prolongamento do intervalo QT.

#### **CLOZAPINA ► FLUCONAZOL**

Há aumento dos níveis séricos de clozapina e de seus efeitos adversos, bem como maior risco de arritmias.

#### **CLOZAPINA ► FLUFENAZINA**

Deve-se evitar o uso combinado com a formulação *depot*, pois esta não pode ser retirada imediatamente no caso de neutropenia. A combinação pode aumentar o risco de constipação grave, depressão do SNC, hipotensão, convulsões, prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas.

#### **CLOZAPINA ► FLUOXETINA**

Há aumento significativo dos níveis séricos da clozapina, via CYP 2D6, com

consequente aumento de toxicidade. Deve-se ajustar a dose de clozapina, quando necessário. Aumenta-se o risco de SIADH, síndrome serotoninérgica e SNM.

#### **CLOZAPINA ► FLUPENTIXOL**

Deve-se evitar o uso combinado com a formulação *depot*, pois esta não pode ser retirada imediatamente no caso de neutropenia.

#### **CLOZAPINA ► FLUVOXAMINA**

O uso combinado induz aumento significativo dos níveis séricos da clozapina, com consequente aumento da toxicidade. É preciso ajustar a dose de clozapina, quando necessário. Há risco aumentado de SIADH, síndrome serotoninérgica e SNM.

#### **CLOZAPINA ► FUMO**

Por induzir o CYP 1A2, o fumo diminui de forma significativa os níveis de clozapina, proporcionalmente ao número de cigarros fumados. Deve-se monitorar a dose se ocorrer diminuição ou aumento da quantidade de cigarros utilizados.

#### **CLOZAPINA ► HALOPERIDOL**

A combinação pode aumentar o nível sérico de clozapina, gerando maior risco de toxicidade, maior risco de arritmias e prolongamento de QT pelo efeito aditivo. Deve-se evitar o uso combinado com a formulação *depot*, pois esta não pode ser retirada imediatamente no caso de neutropenia.

#### **CLOZAPINA ► INTERFERON**

Há possível aumento do risco de mielossupressão.

#### **CLOZAPINA ► LÍTIO**

A combinação aumenta o risco de ECEs e reações adversas do SNC.

#### **CLOZAPINA ► MODAFINILA**

A clozapina, por ser metabolizada pelo CYP 2C19, pode ter seus níveis séricos elevados e sua metabolização retardada. O monitoramento da toxicidade é necessário.

#### **CLOZAPINA ► OMEPRAZOL**

A combinação pode diminuir os níveis séricos de clozapina.

#### **CLOZAPINA ► ONDANSETRONA**

A combinação pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT e arritmias

cardíacas.

#### **CLOZAPINA ► PAROXETINA**

A combinação pode aumentar os níveis séricos de clozapina e, conseqüentemente, os efeitos adversos. Há maior risco de síndrome serotoninérgica, SNM, SIADH e hiponatremia.

#### **CLOZAPINA ► PIPOTIAZINA**

Deve-se evitar o uso combinado com a formulação *depot*, pois esta não pode ser retirada imediatamente no caso de neutropenia.

#### **CLOZAPINA ► RIFAMPICINA**

A combinação pode reduzir os níveis séricos e a eficácia da clozapina.

#### **CLOZAPINA ► RISPERIDONA**

A combinação pode aumentar o nível sérico de ambas as drogas, com maior risco de toxicidade.

#### **CLOZAPINA ► RITONAVIR**

Há aumento dos níveis da clozapina, com risco de toxicidade.

#### **CLOZAPINA ► RIVASTIGMINA**

A combinação pode diminuir a eficácia da rivastigmina e aumentar o risco de convulsões.

#### **CLOZAPINA ► SERTRALINA**

A combinação pode aumentar os níveis séricos de clozapina e, conseqüentemente, os efeitos adversos. Pode haver maior risco de síndrome serotoninérgica, SNM, SIADH e hiponatremia.

#### **CLOZAPINA ► TACRINA**

A combinação aumenta os níveis séricos de clozapina e a toxicidade. Pode diminuir a eficácia da tacrina e aumentar o risco de convulsões.

#### **CLOZAPINA ► TIORIDAZINA**

A combinação pode aumentar o risco de constipação grave, depressão do SNC, hipotensão, convulsões, arritmias cardíacas e prolongamento do intervalo QT.

### **CLOZAPINA ► TRAMADOL**

A combinação aumenta o risco de depressão do SNC.

### **CLOZAPINA ► TRANILCIPROMINA**

A combinação aumenta o risco de sedação, hipotensão e convulsões.

### **CLOZAPINA ► VENLAFAXINA**

Há aumento dos níveis séricos da clozapina. Essa combinação aumenta o risco de depressão do SNC, convulsões, efeitos anticolinérgicos, convulsões, hiperpirexia, prolongamento do intervalo QT, arritmias cardíacas e síndromes serotoninérgicas.

### **CLOZAPINA ► ZUCLOPENTIXOL**

Deve-se evitar o uso combinado com a formulação *depot*, pois esta não pode ser retirada imediatamente no caso de neutropenia.



# D-CICLOSERINA

## **D-CICLOSERINA ► ÁLCOOL**

O álcool potencializa a redução do limiar convulsivo causada pela d-cicloserina, sendo contraindicado o uso associado.

## **D-CICLOSERINA ► ETIONAMIDA**

A etionamida, outro fármaco utilizado no tratamento da tuberculose, pode potencializar os efeitos neurotóxicos da d-cicloserina quando utilizadas em combinação.

## **D-CICLOSERINA ► FENITOÍNA**

A d-cicloserina inibe o metabolismo hepático da fenitoína, podendo aumentar seu nível sérico.

## **D-CICLOSERINA ► ISONIAZIDA**

O uso associado pode aumentar a incidência de efeitos do SNC, como sonolência e tontura. Ajustes de doses podem ser necessários, e os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para toxicidade neurológica.



# DESVENLAFAXINA

A desvenlafaxina apresenta poucas interações medicamentosas. Ela é fracamente metabolizada pelo CYP 3A4 e, ao contrário da venlafaxina, nada metabolizada pela CYP 2D6. Quase metade de sua dosagem sérica é excretada inalterada pela urina.

## **DESVENLAFAXINA ► ÁLCOOL**

O uso de desvenlafaxina parece não aumentar o prejuízo das habilidades mentais e motoras causado pelo etanol. Entretanto, assim como ocorre com todas as substâncias que atuam sobre o SNC, os pacientes devem evitar o consumo de álcool ao utilizar desvenlafaxina.

## **DESVENLAFAXINA ► ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES**

A associação de desvenlafaxina aos AINEs pode levar a alteração na hemostase, aumentando o risco de sangramentos.

## **DESVENLAFAXINA ► ATOMOXETINA**

Ver *Atomoxetina* ► *Desvenlafaxina*.

## **DESVENLAFAXINA ► CETOCONAZOL**

A dose sérica de desvenlafaxina pode ser aumentada quando coadministrada com cetoconazol.

## **DESVENLAFAXINA ► ELETROCONVULSOTERAPIA**

Não há dados clínicos que estabeleçam riscos e/ou benefícios da ECT combinada ao tratamento com desvenlafaxina.

## **DESVENLAFAXINA ► ERVAS DE AÇÃO CENTRAL**

Com base no conhecido mecanismo de ação da desvenlafaxina e no potencial para síndrome serotoninérgica, aconselha-se cautela quando administrada com outros agentes serotoninérgicos, como a erva-de-São-João.

## **DESVENLAFAXINA ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**



Foram relatadas reações adversas em pacientes que interromperam o uso de um IMAO e iniciaram precocemente antidepressivos com perfil farmacológico semelhante ao da desvenlafaxina. O uso concomitante desses fármacos é contraindicado.

### **DESVENLAFAXINA ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

Com base no mecanismo de ação da desvenlafaxina e no potencial para síndrome serotoninérgica, aconselha-se cautela quando esta for administrada com outros agentes serotoninérgicos.

### **DESVENLAFAXINA ► LÍTIO**

Com base no mecanismo de ação da desvenlafaxina e no potencial para síndrome serotoninérgica, aconselha-se cautela quando esta for administrada com outros agentes serotoninérgicos.

### **DESVENLAFAXINA ► METOPROLOL**

Especialmente em dosagens mais elevadas, a dose sérica de metoprolol pode estar aumentada com a associação.

### **DESVENLAFAXINA ► MIDAZOLAM**

Especialmente em dosagens mais elevadas, a dose sérica de midazolam pode estar diminuída.

### **DESVENLAFAXINA ► MOCLOBEMIDA**

Esses medicamentos não devem ser utilizados em conjunto, pelo risco de síndrome serotoninérgica.

### **DESVENLAFAXINA ► TRAMADOL**

Pode haver aumento no risco de convulsões com a combinação.

### **DESVENLAFAXINA ► TRIPTANAS**

Com base no conhecido mecanismo de ação da desvenlafaxina e no potencial para síndrome serotoninérgica, aconselha-se cautela quando esta for administrada com outros agentes serotoninérgicos.

### **DESVENLAFAXINA ► VARFARINA**

Há relatos de efeitos anticoagulantes alterados, incluindo aumento de sangramento, em casos de coadministração de IRSNs e ISRSs com varfarina. Pacientes recebendo

terapia com varfarina devem ser cuidadosamente monitorados quando a terapia com desvenlafaxina é iniciada ou descontinuada.



# DISSULFIRAM

## **DISSULFIRAM ► ÁLCOOL**

O dissulfiram é uma substância utilizada no tratamento do alcoolismo, provocando uma série de efeitos colaterais muito desagradáveis caso o paciente ingira álcool e substâncias que o contenham. Podem ocorrer, inclusive, reações adversas graves, quadros como metemoglobinemia fatal, encefalopatia aguda, polineuropatia, hepatite, infarto do miocárdio, isquemia cerebral difusa, choque hiperdinâmico refratário a medicamentos e redução do sono REM. Muitos desses casos foram a óbito.

## **DISSULFIRAM ► AMITRIPTILINA**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos ► Dissulfiram*.

## **DISSULFIRAM ► ANTICOAGULANTES ORAIS**

No uso combinado, o tempo de protrombina pode cair em até 10%, devido ao aumento da concentração plasmática do anticoagulante, o que torna necessário o ajuste de dose. O maior risco ocorre na introdução ou na retirada de um dos fármacos.

## **DISSULFIRAM ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos ► Dissulfiram*.

## **DISSULFIRAM ► ANTIPSICÓTICOS**

Foi relatado um caso de reagudização de quadro psicótico, antes controlado com APs, com a adição de dissulfiram ao tratamento, provavelmente pelo aumento do metabolismo de primeira passagem da perfenazina.

## **DISSULFIRAM ► ANTIRRETROVIRAIS**

Ainda que o dissulfiram seja metabolizado pelo fígado, o CYP P450 não está envolvido em sua metabolização, e, portanto, não ocorrem interações medicamentosas com antirretrovirais. Alguns medicamentos dessa classe, entretanto, são manufaturados em preparações líquidas que contêm álcool (p. ex., ritonavir e lopinavir-ritonavir). Mesmo que a quantidade de álcool seja mínima, pode ocorrer uma reação do tipo antabuse. A

coadministração de dissulfiram e propilenoglicol pode resultar no acúmulo deste, levando ao desenvolvimento de efeitos adversos importantes, como convulsões, estupor, taquicardia, hiperosmolaridade, acidose láctica, toxicidade renal e hemólise. Devido à alta concentração de propilenoglicol na solução oral do amprenavir, o fabricante contraindica o uso concomitante dessa apresentação com dissulfiram.

### **DISSULFIRAM ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Dissulfiram*.

### **DISSULFIRAM ► CAFEÍNA**

O dissulfiram pode reduzir o *clearance* da cafeína pela metade, provavelmente pela diminuição do metabolismo hepático desta.

### **DISSULFIRAM ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Dissulfiram*.

### **DISSULFIRAM ► CICLOSPORINA**

A ciclosporina apresenta álcool em sua formulação, tanto na apresentação oral quanto na IV. A ingestão de dissulfiram pode desencadear um efeito antabuse ou dissulfiram-*like* em pacientes em uso desse medicamento.

### **DISSULFIRAM ► CISPLATINA**

O dissulfiram aumenta a toxicidade do quimioterápico cisplatina.

### **DISSULFIRAM ► CLARITROMICINA**

Há um relato de caso de uso simultâneo de claritromicina e dissulfiram levando a necrólise epidérmica tóxica e hepatite fulminante.

### **DISSULFIRAM ► CLORDIAZEPÓXIDO**

O dissulfiram diminui o *clearance* e intensifica os efeitos de alguns BZDs, como o diazepam e o clordiazepóxido, podendo causar intoxicação.

### **DISSULFIRAM ► COCAÍNA**

O tratamento com dissulfiram aumenta a concentração plasmática de cocaína em 3 a 6 vezes e potencializa de forma significativa as respostas cardiovasculares à intoxicação por cocaína, mas não altera as respostas comportamentais à droga. Há o relato de caso de um paciente tratado com dissulfiram que utilizou cocaína e desenvolveu um quadro de paranoia e ansiedade.

### **DISSULFIRAM ► COLCHICINA**

Há um relato de caso do uso de colchicina associado ao dissulfiram que causou dermatite grave.

### **DISSULFIRAM ► FENELZINA**

Existe apenas o relato de *delirium* induzido pela associação de dissulfiram e tranilcipromina. O risco pode, em tese, ser estendido a outros IMAOs.

Ver *Dissulfiram* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

### **DISSULFIRAM ► FENITOÍNA**

O dissulfiram, quando associado a fenitoína, pode acarretar um quadro de intoxicação, via inibição da metabolização desse fármaco. O nível sérico da fenitoína deve ser monitorado antes e depois do início do tratamento concomitante. Ajuste de dose deverá ser realizado, se necessário.

### **DISSULFIRAM ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

Existem 2 relatos de casos de *delirium* com a associação de dissulfiram e tranilcipromina. O risco pode, em tese, ser estendido a outros IMAOs.

### **DISSULFIRAM ► ISONIAZIDA**

Incoordenação motora e confusão mental podem surgir com a associação dessas substâncias, em função do potencial neurotóxico de ambas.

### **DISSULFIRAM ► LÍTIO**

Até o momento, não existe evidência de interação entre essas substâncias.

### **DISSULFIRAM ► MACONHA**

Psicose tóxica e reações hipomaniacas já foram descritas em pacientes utilizando maconha e dissulfiram.

### **DISSULFIRAM ► METADONA**

Nas doses empregadas para o manejo do alcoolismo, não há interações significativas entre o dissulfiram e a metadona.

### **DISSULFIRAM ► METILDOPA**

O dissulfiram reduziu, em um caso, os efeitos anti-hipertensivos da metildopa.

### **DISSULFIRAM ► METILFENIDATO**

Há um relato dessa associação no qual o paciente apresentou episódio psicótico após a primeira dose de metilfenidato.

#### **DISSULFIRAM ► METRONIDAZOL**

Essa interação pode provocar alteração mental aguda e alteração do comportamento, com sintomas psicóticos. O mecanismo é desconhecido.

#### **DISSULFIRAM ► NALTREXONA**

Ambas as substâncias são hepatotóxicas, de modo que se deve evitar o uso combinado.

#### **DISSULFIRAM ► OMEPRAZOL**

O omeprazol pode aumentar o nível plasmático do dissulfiram, causando confusão, desorientação e até mesmo catatonia.

#### **DISSULFIRAM ► PARALDEÍDO**

O dissulfiram não deve ser administrado concomitantemente com paraldeído, porque este último, assim como o álcool, é metabolizado em acetaldeído no fígado.

#### **DISSULFIRAM ► PROPILENOGLICOL**

O dissulfiram inibe a enzima aldeído-desidrogenase, que é responsável pelo metabolismo do propilenoglicol. A coadministração pode resultar no acúmulo de propilenoglicol, causando convulsões, estupor, taquicardia, hiperosmolaridade, acidose láctica, toxicidade renal e hemólise. Devido à alta concentração de propilenoglicol na solução oral do amprenavir, o fabricante contraindica o uso dessa apresentação em associação com dissulfiram. A recomendação é válida para outras substâncias que contenham propilenoglicol em sua fórmula.

#### **DISSULFIRAM ► TEOFILINA**

O dissulfiram pode diminuir o metabolismo da teofilina, aumentando as concentrações séricas desta, bem como seu potencial tóxico.

#### **DISSULFIRAM ► TESTES DE LABORATÓRIO**

O dissulfiram pode diminuir a excreção do ácido vanilmandélico, embora, provavelmente, não seja suficiente para interferir no diagnóstico de FEO. Além disso, também pode aumentar as concentrações urinárias do ácido homovanílico. Há relatos de que reduza a recaptação do iodo radioativo e o resultado de testes de ligação proteica do iodo.

### **DISSULFIRAM ► TRANILCIPROMINA**

Existe apenas o relato de *delirium* induzido pela associação de dissulfiram e tranilcipromina. O risco pode, em tese, ser estendido a outros IMAOs.

Ver *Dissulfiram* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

### **DISSULFIRAM ► VARFARINA**

No uso combinado, o tempo de protrombina pode cair em até 10%, o que requer ajuste de dose. Há também relato de aumento da concentração de varfarina.



# DONEPEZIL

O donepezil é metabolizado pelos sistemas enzimáticos CYP 2D6 e 3A4 e sofre glucuronidação hepática. Tem ligação com proteínas plasmáticas.

## **DONEPEZIL ► AMITRIPTILINA**

O donepezil intensifica, e a amitriptilina bloqueia, a transmissão e os efeitos colinérgicos. Os efeitos da interação ainda não estão claros. Deve-se utilizar com cautela.

Ver também *Antidepressivos Tricíclicos ► Donepezil*.

## **DONEPEZIL ► ANTICOLINÉRGICOS**

Pode ocorrer redução dos efeitos de ambas as medicações.

## **DONEPEZIL ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos ► Donepezil*.

Ver *Donepezil ► Amitriptilina*.

## **DONEPEZIL ► ANTIFÚNGICOS**

Os antifúngicos (cetoconazol, fluconazol, terbinafina) inibem o metabolismo hepático do donepezil, aumentando seu nível sérico, gerando risco de efeitos adversos colinérgicos.

## **DONEPEZIL ► ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES**

O uso concomitante dessas medicações pode exacerbar os efeitos adversos dos AINEs, aumentando o risco de sangramento gastrointestinal.

## **DONEPEZIL ► ANTIPSICÓTICOS**

Os inibidores da acetilcolinesterase podem aumentar os efeitos neurotóxicos dos APs.

## **DONEPEZIL ► ATRACÚRIO**

Foi relatado o caso de um paciente que utilizava donepezil e que, durante o



procedimento anestésico, não teve o efeito esperado mesmo com altas doses de atracúrio.

#### **DONEPEZIL ► BETABLOQUEADORES**

Os inibidores da acetilcolinesterase podem aumentar o efeito de bradicardia dos  $\beta$ -bloqueadores.

#### **DONEPEZIL ► BROMPERIDOL**

Há o relato de caso de uma paciente que estava recebendo bromperidol para tratar alucinações relacionadas à demência. Quando começou a ser tratada com donepezil, desenvolveu parkinsonismo, síndrome composta de edema de pálpebras e pescoço, hipoproteinemia e anteflexão grave do corpo.

#### **DONEPEZIL ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Donepezil*.

#### **DONEPEZIL ► CISAPRIDA**

Doses terapêuticas de donepezil têm pouca interação com a cisaprida.

#### **DONEPEZIL ► CITALOPRAM**

Ver *Citalopram* ► *Donepezil*.

#### **DONEPEZIL ► CLOZAPINA**

Ver *Clozapina* ► *Donepezil*.

#### **DONEPEZIL ► DEXAMETASONA**

A dexametasona pode induzir o metabolismo do donepezil. Os corticosteroides têm potencial para aumentar os efeitos tóxicos dos inibidores da acetilcolinesterase.

#### **DONEPEZIL ► ERITROMICINA**

A eritromicina pode aumentar de forma significativa a concentração sérica do donepezil.

#### **DONEPEZIL ► ERVAS DE AÇÃO CENTRAL**

O hipérico pode reduzir os níveis séricos de donepezil. O *Ginkgo biloba* pode aumentar os efeitos tóxicos do donepezil.

#### **DONEPEZIL ► FENITOÍNA**

A fenitoína pode induzir o metabolismo do donepezil, reduzindo seus níveis séricos e efeitos.

#### **DONEPEZIL ► FENOBARBITAL**

O fenobarbital pode induzir o metabolismo do donepezil, reduzindo seus níveis séricos e efeitos.

#### **DONEPEZIL ► FLUOXETINA**

A fluoxetina pode aumentar de forma significativa a concentração sérica de donepezil. Recomenda-se cautela com o uso combinado.

#### **DONEPEZIL ► FLUPENTIXOL**

O flupentixol pode antagonizar o efeito do donepezil.

#### **DONEPEZIL ► OPIOIDES**

O donepezil aumentou moderadamente a sedação diária ocasionada pelo uso de opioides em pacientes com câncer terminal; também houve melhora do sono durante a noite.

#### **DONEPEZIL ► PAROXETINA**

A paroxetina pode aumentar de forma significativa a concentração sérica do donepezil.

#### **DONEPEZIL ► QUINIDINA**

A quinidina inibe o metabolismo *in vitro* do donepezil.

#### **DONEPEZIL ► RAMELTEON**

O donepezil aumenta as concentrações séricas de ramelteon. Deve-se monitorar a associação com cuidado.

#### **DONEPEZIL ► RIFAMPICINA**

A rifampicina pode induzir o metabolismo do donepezil.

#### **DONEPEZIL ► RISPERIDONA**

Foi relatado um caso de desenvolvimento de ECEs graves em uma paciente de 75 anos, portadora da demência do tipo Alzheimer, com a interação desses fármacos. A associação desses medicamentos em baixas doses parece não alterar os níveis séricos de nenhum dos fármacos.

Ver também *Donepezil* ► *Antipsicóticos*.

#### **DONEPEZIL ► RIVASTIGMINA**

A associação poderá resultar em hiperestimulação colinérgica, com risco de crise colinérgica por efeito aditivo das drogas.

#### **DONEPEZIL ► SERTRALINA**

Foi relatado o caso de uma paciente em uso de sertralina que, com a adição de donepezil, desenvolveu um quadro de confusão, icterícia, aumento das bilirrubinas e fosfatase alcalina e hepatite medicamentosa comprovada por biópsia, que se resolveu com a suspensão dos fármacos.

#### **DONEPEZIL ► SUCCINILCOLINA**

O uso associado desses medicamentos pode prolongar o bloqueio neuromuscular, devido à diminuição do metabolismo da succinilcolina.

#### **DONEPEZIL ► TERFENADINA**

Doses terapêuticas de donepezil têm pouca interação com a terfenadina.

#### **DONEPEZIL ► TOPIRAMATO**

O topiramato pode induzir o metabolismo do donepezil.



# DULOXETINA

Tanto o CYP 2D6 quanto o CYP 1A2 são responsáveis pelo metabolismo da duloxetina. É um inibidor moderado do CYP 2D6.

## **DULOXETINA ► ÁCIDO ACETILSALICÍLICO**

A duloxetina pode potencializar o efeito antiagregante plaquetário do AAS, levando a maior incidência de sangramentos.

## **DULOXETINA ► ÁLCOOL**

A duloxetina pode ter seus efeitos hepatotóxicos potencializados pelo álcool. No entanto, ela não potencializa as alterações motoras e cognitivas causadas por essa substância.

## **DULOXETINA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos ► Duloxetina*.

## **DULOXETINA ► ANTI-HIPERTENSIVOS**

A associação pode causar aumento no risco de hipotensão e síncope.

## **DULOXETINA ► ANTIPSICÓTICOS**

Pode haver aumento nas concentrações séricas das fenotiazinas. Entre estas, a associação mais perigosa é com a tioridazina. O aumento de seu nível sérico pode resultar em arritmia ventricular grave e morte súbita. Devido a esse fato, a combinação é contraindicada.

Ver *Duloxetina ► Clozapina*.

Ver *Duloxetina ► Haloperidol*.

## **DULOXETINA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos ► Duloxetina*.

## **DULOXETINA ► BUPROPIONA**

Ver *Bupropiona* ► *Duloxetina*.

#### **DULOXETINA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Duloxetina*.

#### **DULOXETINA ► CITALOPRAM**

Ver *Citalopram* ► *Duloxetina*.

#### **DULOXETINA ► CLOZAPINA**

Pode ocorrer elevação dos níveis séricos da clozapina com a combinação.

#### **DULOXETINA ► CODEÍNA**

A duloxetina pode diminuir o efeito terapêutico da codeína.

#### **DULOXETINA ► DESIPRAMINA**

A duloxetina aumentou em 7 vezes a concentração plasmática de desipramina.

#### **DULOXETINA ► ESCITALOPRAM**

Ver *Escitalopram* ► *Duloxetina*.

#### **DULOXETINA ► FLUVOXAMINA**

Ver *Fluvoxamina* ► *Duloxetina*.

#### **DULOXETINA ► HALOPERIDOL**

Pode ocorrer elevação dos níveis séricos de haloperidol.

#### **DULOXETINA ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

A associação é contraindicada, devido ao risco de crises hipertensivas, síndrome serotoninérgica ou SNM. Pacientes em uso de IMAOs devem suspendê-los pelo menos 2 semanas antes de utilizar a duloxetina, e esta deve ser interrompida pelo menos 5 dias antes de iniciar o uso de IMAOs.

#### **DULOXETINA ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

A combinação de duloxetina com ISRSs ou IRSNs pode causar redução do *clearance* e aumento das concentrações plasmáticas da duloxetina. Deve-se atentar para o risco de síndrome serotoninérgica. Recomenda-se evitar o uso concomitante.

### **DULOXETINA ► LÍTIO**

A combinação pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica e SNM.

### **DULOXETINA ► METOCLOPRAMIDA**

A combinação pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, SNM, distonia e outros ECEs.

### **DULOXETINA ► MOCLOBEMIDA**

Ver *Moclobemida* ► *Duloxetina*.

### **DULOXETINA ► NICOTINA**

A nicotina pode reduzir a biodisponibilidade e as concentrações plasmáticas da duloxetina. Apesar de os fabricantes não estabelecerem um ajuste na dosagem, alguns clínicos recomendam um pequeno aumento de dose em pacientes tabagistas.

### **DULOXETINA ► OXCARBAZEPINA**

A combinação pode causar SIADH, hiponatremia, síndrome serotoninérgica e SNM. Deve-se monitorar os níveis séricos de sódio.

### **DULOXETINA ► PAROXETINA**

A paroxetina aumentou em 1,6 vez os níveis da duloxetina.

### **DULOXETINA ► QUINOLONAS**

A combinação pode causar redução do *clearance* e aumento das concentrações plasmáticas da duloxetina. O uso concomitante não é recomendado.

### **DULOXETINA ► SIBUTRAMINA**

É preciso atentar para o aumento do risco de síndrome serotoninérgica.

### **DULOXETINA ► TAMOXIFENO**

A duloxetina pode diminuir a efetividade do tamoxifeno no tratamento do câncer de mama.

### **DULOXETINA ► TIORIDAZINA**

Ver *Duloxetina* ► *Antipsicóticos*.

### **DULOXETINA ► TRAMADOL**

A duloxetina diminui o efeito terapêutico do tramadol. Deve-se também atentar para o

aumento do risco de síndrome serotoninérgica.

#### **DULOXETINA ► TRIPTANAS**

Deve-se atentar para o risco de síndrome serotoninérgica, principalmente no início do tratamento ou nos aumentos de dose.

#### **DULOXETINA ► VARFARINA**

A associação pode potencializar o efeito anticoagulante da varfarina. Recomenda-se monitorar com cuidado, principalmente no início e na descontinuação do tratamento com duloxetina.

#### **DULOXETINA ► VORTIOXETINA**

A combinação aumenta o efeito serotoninérgico da vortioxetina, podendo causar síndrome serotoninérgica. Deve-se evitar a associação.

#### **DULOXETINA ► ZIPRASIDONA**

O uso combinado aumenta o risco de síndrome serotoninérgica e SNM, pelo efeito aditivo.



# ELETROCONVULSOTERAPIA

## **ELETROCONVULSOTERAPIA ► ÁCIDO VALPROICO**

O AVP pode inibir a atividade convulsiva, devendo ser suspenso antes de se iniciar a ECT.

## **ELETROCONVULSOTERAPIA ► ANTAGONISTAS DO CANAL DE CÁLCIO**

Devem ser utilizados com cautela, para evitar depressão cardiovascular significativa.

## **ELETROCONVULSOTERAPIA ► ANTICONVULSIVANTES (VALPROATO, LAMOTRIGINA, CARBAMAZEPINA, GABAPENTINA, TOPIRAMATO)**

Essas drogas podem inibir a atividade convulsiva, devendo ser suspensas antes do início da ECT. Além disso, a carbamazepina pode prolongar a ação da succinilcolina.

## **ELETROCONVULSOTERAPIA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Não há evidências de interação nociva entre tricíclicos e ECT. No entanto, a possibilidade de efeitos colaterais como hipotensão, arritmias e alterações na condução cardíaca contraindica o uso combinado.

## **ELETROCONVULSOTERAPIA ► ANTIPSICÓTICOS**

É bem tolerada essa combinação.

## **ELETROCONVULSOTERAPIA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Os BZDs elevam o limiar convulsivo, podendo comprometer a eficácia da ECT. Se for necessário seu uso, optar por uma droga de meia-vida curta e sem metabólitos ativos (alprazolam, lorazepam, oxazepam). Os BZDs de meia-vida longa e que apresentam metabólitos ativos (diazepam) devem ser suspensos pelo menos 10 dias antes de se iniciar a ECT, que deve ser realizada com eletrodo bilateral.

## **ELETROCONVULSOTERAPIA ► BUPROPIONA**

A bupropiona está associada a maior risco de convulsões se comparada aos demais antidepressivos. Existem relatos de que ela prolongaria as convulsões induzidas pela



ECT, mas essa combinação já foi utilizada sem repercussões negativas.

#### **ELETROCONVULSOTERAPIA ► CARBAMAZEPINA**

Por inibir a atividade convulsiva, a carbamazepina deve ser suspensa antes do início da ECT. Além disso, ela também pode prolongar a ação da succinilcolina.

#### **ELETROCONVULSOTERAPIA ► CLORPROMAZINA**

Ainda que as fenotiazinas reduzam o limiar convulsivante em pacientes agitados ou com sintomas psicóticos intensos, pode-se manter o psicofármaco durante a ECT.

#### **ELETROCONVULSOTERAPIA ► ESTIMULANTES**

Os estimulantes podem prolongar as crises convulsivas, assim como elevar a PA.

#### **ELETROCONVULSOTERAPIA ► FENELZINA**

Os riscos e os benefícios da associação de ECT com IMAOs são controversos. No entanto, devido ao potencial de interações com os anestésicos utilizados durante esse tipo de tratamento, recomenda-se a suspensão do fármaco pelo menos 2 dias antes de se iniciar a ECT.

#### **ELETROCONVULSOTERAPIA ► FENOBARBITAL**

Os anticonvulsivantes têm por função elevar o limiar convulsivante, e seu uso concomitante com a ECT poderá prejudicar a eficácia desse tratamento, diminuindo o tempo das convulsões. Recomenda-se, portanto, suspender a droga antes do início da ECT.

#### **ELETROCONVULSOTERAPIA ► FLUFENAZINA**

Apesar de as fenotiazinas reduzirem o limiar convulsivante em pacientes agitados ou com sintomas psicóticos intensos, pode-se manter o psicofármaco durante a ECT.

#### **ELETROCONVULSOTERAPIA ► GABAPENTINA**

Pode haver inibição da atividade convulsiva, recomendando-se a suspensão da gabapentina antes da ECT.

#### **ELETROCONVULSOTERAPIA ► LAMOTRIGINA**

Pode haver inibição da atividade convulsiva, recomendando-se a suspensão da lamotrigina antes da ECT.

#### **ELETROCONVULSOTERAPIA ► LIDOCAÍNA**

A lidocaína, por aumentar o limiar convulsivante, pode encurtar o tempo das convulsões, reduzindo a eficácia da ECT.

### **ELETROCONVULSOTERAPIA ► LÍLIO**

A utilização de agentes bloqueadores neuromusculares, como pancurônio, atracúrio e succinilcolina, é muito comum em anestesia e também em ECT. O lítio prolonga o bloqueio neuromuscular produzido por tais drogas, ocorrendo potencialização de seus efeitos em intensidade e tempo de duração, o que resulta em prolongamento da recuperação do procedimento anestésico. O lítio pode inibir a síntese de ACh, bem como sua liberação nos terminais nervosos, potencializando a ação bloqueadora neuromuscular. Antes de procedimentos cirúrgicos ou de tratamentos eletroconvulsivos, recomenda-se, se possível, suspender o lítio 10 dias antes. Salienta-se, ainda, que o uso combinado de lítio e ECT aumenta a possibilidade de ocorrência de quadros de *delirium* e distúrbios de memória.

### **ELETROCONVULSOTERAPIA ► MIDAZOLAM**

Há um relato de caso em que não houve alteração do EEG ou do tempo de crise convulsiva motora com o uso associado de midazolam; porém, após a descontinuação deste, o paciente necessitou de doses maiores de tiopental e de succinilcolina. O paciente também fazia uso de nefazodona.

### **ELETROCONVULSOTERAPIA ► RESERPINA**

A reserpina deve ser suspensa pelo menos 2 dias antes da ECT, pois há relatos da ocorrência de choque hipotensivo com o uso combinado de ambas as terapêuticas.

### **ELETROCONVULSOTERAPIA ► TEOFILINA**

A teofilina utilizada durante a ECT pode causar aumento do tempo e da duração das convulsões.

### **ELETROCONVULSOTERAPIA ► TOPIRAMATO**

O topiramato pode inibir a atividade convulsiva, devendo ser suspenso antes do início da ECT.

### **ELETROCONVULSOTERAPIA ► TRANILCIPROMINA**

Os riscos e os benefícios da associação de ECT com IMAOs são controversos. No entanto, devido ao potencial de interações com os anestésicos utilizados durante esse tipo de tratamento, recomenda-se sua suspensão pelo menos 2 dias antes de se iniciar a ECT.

### **ELETROCONVULSOTERAPIA ► TRAZODONA**

Parece que a trazodona diminui o limiar convulsivante e aumenta o tempo de convulsão. Deve-se, como consequência, evitar a administração conjunta.

### **ELETROCONVULSOTERAPIA ► VARFARINA**

Anticoagulantes podem elevar o tempo de protrombina, aumentando o risco de hemorragia cerebral durante a ECT. Deve-se avaliar a coagulação antes de se iniciar o tratamento, caso o paciente utilize esse tipo de medicamento.

### **ELETROCONVULSOTERAPIA ► VENLAFAXINA**

Um ensaio clínico recente apontou melhora na eficácia da ECT quando associada a venlafaxina. No entanto, a associação pode resultar em piora nos desfechos cognitivos pós-ECT.



# ESCITALOPRAM

O escitalopram é metabolizado pelas enzimas CYP 3A4, 2C19 e 2D6. Tem ação inibitória fraca ou desprezível sobre os sistemas microsossomais hepáticos humanos *in vitro*, além de um potencial mínimo de envolvimento em interações medicamentosas clinicamente significativas com inibidores das formas 3A4, 2D6 e 2C19.

## **ESCITALOPRAM ► ACETAZOLAMIDA**

A combinação aumenta o risco de prolongamento do intervalo QT e de hipocalemia. Deve-se monitorar o uso concomitante.

## **ESCITALOPRAM ► ÁCIDO ACETILSALICÍLICO**

Um pode aumentar a toxicidade do outro por sinergismo farmacodinâmico. Há maior risco de sangramento gastrointestinal. Recomenda-se cautela com o uso combinado.

## **ESCITALOPRAM ► ÁCIDO MEFENÂMICO**

Deve-se monitorar a combinação, que tem potencial para aumentar o risco de sangramento, SIADH e hiponatremia.

## **ESCITALOPRAM ► ÁCIDO VALPROICO**

Há risco aumentado de SIADH, hiponatremia e outros efeitos colaterais. Deve-se, portanto, monitorar a combinação.

## **ESCITALOPRAM ► ÁLCOOL**

O uso combinado implica risco de prejuízo psicomotor. Recomenda-se cautela.

## **ESCITALOPRAM ► ALMOTRIPTANA**

A associação aumenta o risco de síndrome serotoninérgica e SNM. Deve-se evitá-la.

## **ESCITALOPRAM ► AMILORIDA**

A associação aumenta o risco de SIADH e hiponatremia, devendo ser monitorada.

## **ESCITALOPRAM ► ANALGÉSICOS OPIOIDES**

Ocorre aumento do risco de síndrome serotoninérgica. Deve-se monitorar a combinação.

### **ESCITALOPRAM ► ANTIAGREGANTE PLAQUETÁRIO/ANTICOAGULANTE**

O uso concomitante aumenta o risco de sangramento. Recomenda-se cautela.

### **ESCITALOPRAM ► ANTICONCEPCIONAIS ORAIS**

Não há evidência de redução da eficácia dos ACOs. Pode haver um risco maior de desenvolvimento de efeitos adversos sexuais pelo uso de ISRSs em mulheres que estejam usando ACOs concomitantemente, dependendo do genótipo do transportador de serotonina.

### **ESCITALOPRAM ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Pode ocorrer aumento dos níveis dos tricíclicos e dos efeitos adversos serotoninérgicos. Pode haver um aumento das concentrações dos tricíclicos. Apesar de o tratamento combinado com ADTs e ISRSs ser uma estratégia cada vez mais empregada para pacientes que não respondem à monoterapia, pode ainda haver um aumento do risco de surgirem alterações no EEG e na condução cardíaca em alguns casos. Os autores recomendam que o EEG e o ECG sejam utilizados para monitorar o tratamento conjunto com esses medicamentos.

### **ESCITALOPRAM ► ARIPIPAZOL**

Ver *Aripiprazol* ► *Escitalopram*.

### **ESCITALOPRAM ► ATOMOXETINA**

Ver *Atomoxetina* ► *Escitalopram*.

### **ESCITALOPRAM ► AZITROMICINA**

Há risco de aumento do intervalo QT com a associação, que deve ser monitorada.

### **ESCITALOPRAM ► BROMOCRIPTINA**

A associação aumenta o risco de síndrome serotoninérgica e SNM. Recomenda-se cautela.

### **ESCITALOPRAM ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Escitalopram*.

### **ESCITALOPRAM ► CARVEDILOL**

A combinação pode aumentar os níveis e os efeitos do carvedilol, devendo-se monitorá-la.

#### **ESCITALOPRAM ► CIMETIDINA**

A cimetidina aumenta de modo significativo os níveis do escitalopram. Deve-se monitorar a combinação.

#### **ESCITALOPRAM ► CIPROEPTADINA**

A ciproeptadina pode reduzir os efeitos do escitalopram. É preciso evitar a combinação.

#### **ESCITALOPRAM ► CISAPRIDA**

Pode ocorrer aumento dos níveis plasmáticos de cisaprida e risco maior de prolongamento do intervalo QT. Assim, deve-se monitorar a combinação.

#### **ESCITALOPRAM ► CLARITROMICINA**

Pode haver aumento dos níveis de escitalopram e risco de prolongamento do intervalo QT, devendo ser monitorada a combinação.

#### **ESCITALOPRAM ► CLOMIPRAMINA**

É uma combinação eventualmente utilizada no tratamento de TOC refratário. As doses devem ser menores e aumentadas com cautela, pelo risco de síndrome serotoninérgica.

#### **ESCITALOPRAM ► CLONIDINA**

Há um relato de caso de sonolência e quase inconsciência quando foi adicionado escitalopram a clonidina, o que foi revertido com a suspensão do ISRS.

#### **ESCITALOPRAM ► CLORPROMAZINA**

A associação pode aumentar os níveis de clorpromazina, com risco aumentado de prolongamento do intervalo QT.

#### **ESCITALOPRAM ► CLOZAPINA**

Ver *Clozapina* ► *Escitalopram*.

#### **ESCITALOPRAM ► DEXTROMETORFANO**

Ambos os fármacos aumentam os níveis de serotonina. A combinação potencializa o risco de síndrome serotoninérgica e SNM, devendo ser evitada.

#### **ESCITALOPRAM ► DONEPEZIL**

A combinação pode aumentar os níveis de donepezil, potencializando os efeitos colinérgicos. Recomenda-se cautela.

#### **ESCITALOPRAM ► DROPERIDOL**

A combinação causa maior risco de prolongamento do intervalo QT, devendo ser monitorada.

#### **ESCITALOPRAM ► DULOXETINA**

Há maior risco de SIADH, hiponatremia, síndrome serotoninérgica e SNM. Deve-se evitar a combinação.

#### **ESCITALOPRAM ► ERVA-DE-SÃO-JOÃO (HIPÉRICO)**

Há risco de síndrome serotoninérgica. Deve-se evitar a combinação.

#### **ESCITALOPRAM ► FENELZINA**

Ver *Escitalopram* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

#### **ESCITALOPRAM ► FENOBARBITAL**

A combinação pode aumentar os níveis de escitalopram, devendo ser monitorada.

#### **ESCITALOPRAM ► FENTERMINA**

Um agente pode aumentar a toxicidade do outro. Deve-se monitorar a associação.

#### **ESCITALOPRAM ► FLUFENAZINA**

A combinação pode aumentar os níveis de flufenazina e seus efeitos colaterais.

#### **ESCITALOPRAM ► GALANTAMINA**

A associação pode aumentar os níveis de galantamina e o risco de efeitos adversos colinérgicos.

#### **ESCITALOPRAM ► HALOPERIDOL**

O uso concomitante pode potencializar os níveis de haloperidol, com aumento dos efeitos colaterais. Deve-se monitorar a associação.

#### **ESCITALOPRAM ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

Há risco elevado de síndrome serotoninérgica e SNM. Somente se deve iniciar o escitalopram após 14 dias da parada do IMAO. O uso concomitante é contraindicado.

### **ESCITALOPRAM ► LAMOTRIGINA**

A lamotrigina pode aumentar a toxicidade do escitalopram. Recomenda-se cautela com o uso combinado.

### **ESCITALOPRAM ► LÍTIO**

Ambos os agentes aumentam os níveis de serotonina, levando a maior risco de efeitos adversos e síndrome serotoninérgica. Recomendam-se dosagens de lítio mais frequentes no início do tratamento, apesar de haver relatos, com outros ISRSs, de sintomas de toxicidade sem elevação dos níveis séricos.

### **ESCITALOPRAM ► MEPERIDINA**

Ambos os fármacos aumentam os níveis de serotonina, podendo causar síndrome serotoninérgica. Recomenda-se cautela com a associação.

### **ESCITALOPRAM ► METADONA**

Há risco maior de prolongamento do intervalo QT, devendo-se monitorar com ECG. Há aumento do risco de efeitos adversos serotoninérgicos com a combinação.

### **ESCITALOPRAM ► METILFENIDATO**

Pode ocorrer aumento dos níveis de citalopram e de seus efeitos adversos. Alguns estudos demonstram melhora da resposta clínica aos ISRSs com a associação de metilfenidato.

### **ESCITALOPRAM ► METOCLOPRAMIDA**

A combinação aumenta o risco de síndrome serotoninérgica, SNM, distonias e ECEs. Recomenda-se cautela.

### **ESCITALOPRAM ► METOPROLOL**

A associação pode aumentar os níveis de metoprolol, causando mais efeitos adversos, como bradicardia e hipotensão.

### **ESCITALOPRAM ► MIRTAZAPINA**

Como ambas as substâncias aumentam os níveis de serotonina, pode ocorrer aumento de efeitos adversos serotoninérgicos. Recomenda-se cautela com o uso combinado.

### **ESCITALOPRAM ► OMEPRAZOL**

Pode ocorrer aumento significativo dos níveis de escitalopram com a combinação.



### **ESCITALOPRAM ► OXCARBAZEPINA**

Há maior risco de desenvolver sintomas adversos serotoninérgicos e SIADH. Deve-se monitorar o sódio.

### **ESCITALOPRAM ► PIMOZIDA**

Devido ao aumento dos níveis de pimozida e ao risco de prolongamento do intervalo QT, a combinação é contraindicada.

### **ESCITALOPRAM ► PIPOTIAZINA**

A associação pode aumentar os níveis de pipotiazina e seus efeitos colaterais.

### **ESCITALOPRAM ► PROMETAZINA**

Pode ocorrer aumento dos níveis de prometazina e de seus efeitos adversos, assim como aumento de sintomas adversos serotoninérgicos e SIADH. É preciso monitorar o sódio.

### **ESCITALOPRAM ► QUETIAPINA**

A combinação pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT.

### **ESCITALOPRAM ► RASAGILINA**

Há um relato de caso de quadro confusional, agitação e alucinações com essa associação. Pode ocorrer síndrome serotoninérgica.

### **ESCITALOPRAM ► RISPERIDONA**

Pode gerar aumento dos níveis de risperidona e efeitos adversos.

### **ESCITALOPRAM ► SIBUTRAMINA**

O uso concomitante implica maior risco de efeitos adversos serotoninérgicos e síndrome serotoninérgica.

### **ESCITALOPRAM ► SUMATRIPTANA**

Ambos os agentes aumentam os níveis de serotonina, potencializando os efeitos adversos serotoninérgicos.

### **ESCITALOPRAM ► TIORIDAZINA**

Deve-se evitar a associação. Há risco aumentado de prolongamento do intervalo QT.

### **ESCITALOPRAM ► TRAMADOL**

A combinação leva a maior risco de toxicidade, síndrome serotoninérgica, SNM e convulsões. Recomenda-se cautela.

#### **ESCITALOPRAM ► TRANILCIPROMINA**

Ver *Escitalopram* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

#### **ESCITALOPRAM ► TRAZODONA**

A combinação pode aumentar os efeitos adversos serotoninérgicos.

#### **ESCITALOPRAM ► TRIPTOFANO**

Ambos os fármacos aumentam os níveis de serotonina, podendo ocasionar aumento dos efeitos colaterais e síndrome serotoninérgica.

#### **ESCITALOPRAM ► VARFARINA**

A combinação pode aumentar o efeito anticoagulante da varfarina e o risco de sangramentos.

#### **ESCITALOPRAM ► VENLAFAXINA**

O uso combinado leva a aumento do risco de sintomas adversos serotoninérgicos.

#### **ESCITALOPRAM ► ZIPRASIDONA**

Há risco de prolongamento do intervalo QT e de efeitos adversos serotoninérgicos. Deve-se evitar a combinação.



# FENELZINA

A fenelzina é um IMAO e fraco inibidor das enzimas CYP 2C19 e 3A4.

## **FENELZINA ► ADRENALINA (EPINEFRINA)**

Por serem sinérgicas na produção de efeitos hipertensores, a adrenalina e a fenelzina associadas podem ser potencialmente perigosas. A combinação é contraindicada.

## **FENELZINA ► ÁLCOOL**

O álcool aumenta a síntese e a liberação centrais de catecolaminas, o que potencializa o risco de episódios hipertensivos. Já os IMAOs podem inibir a álcool-desidrogenase hepática, implicando maior toxicidade do álcool.

## **FENELZINA ► AMANTADINA**

Existe a descrição de um episódio hipertensivo ocorrido na adição de fenelzina a um esquema do qual fazia parte a amantadina.

## **FENELZINA ► AMINAS SIMPATICOMIMÉTICAS**

Efedrina, pseudoefedrina, metaraminol, fenilpropanolamina e fenilefrina, quando combinados a um IMAO, podem causar grande aumento da PA. Como essas substâncias costumam estar presentes em medicamentos para tosse ou resfriados, recomenda-se aos pacientes que tenham extrema cautela. Gotas e *sprays* nasais também são desaconselháveis.

## **FENELZINA ► ANESTÉSICOS**

Tanto a anestesia geral como a local são consideradas seguras mesmo em pacientes que usam IMAOs. Existem apenas relatos ocasionais de interação: em um caso, a fenelzina aumentou a sedação promovida pelo propoxifeno; em outro, a associação provocou confusão, ansiedade, incoordenação, hipotensão grave e elevação das enzimas hepáticas. Na anestesia epidural de uma parturiente que utilizava fenelzina, uma analgesia satisfatória foi obtida com bupivacaína, devendo-se evitar opioides, adrenalina ou agentes pressóricos. Recomenda-se cautela com analgésicos e simpaticomiméticos.

#### **FENELZINA ► ANFETAMINAS**

A combinação é contraindicada.

#### **FENELZINA ► ANTICOAGULANTES**

A potencialização do efeito anticoagulante foi demonstrada em animais.

#### **FENELZINA ► ANTICOLINÉRGICOS**

Existe apenas risco teórico de potencialização dos efeitos dos anticolinérgicos, uma vez que se observou hipertermia em animais recebendo essa associação.

#### **FENELZINA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

#### **FENELZINA ► ASPARTAME**

Foi relatado um caso de cefaleia recorrente devido à ingestão de aspartame por um paciente em uso de IMAO.

#### **FENELZINA ► ATOMOXETINA**

Ver *Atomoxetina* ► *Fenelzina*.

Ver *Atomoxetina* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

#### **FENELZINA ► BARBITÚRICOS**

A combinação de efeitos adversos e toxicidade dessas 2 classes de fármacos pode ser letal. Existem evidências de que a sedação induzida pelos barbitúricos seja prolongada pelos IMAOs.

#### **FENELZINA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Fenelzina*.

#### **FENELZINA ► BETABLOQUEADORES**

O uso conjunto desses medicamentos pode causar hipertensão grave e bradicardia. Recomenda-se monitorar os batimentos cardíacos de modo constante, especialmente em idosos.

#### **FENELZINA ► BUSPIRONA**

Ver *Buspirona* ► *Fenelzina*.

#### **FENELZINA ► CAFEÍNA**

Por sinergia, há risco de crise hipertensiva. A cafeína deve ser consumida com moderação.

#### **FENELZINA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

#### **FENELZINA ► CIPROEPTADINA**

A ciproeptadina diminui os níveis de serotonina. O efeito da interação não está claro, mas deve-se evitar a associação.

#### **FENELZINA ► CLOZAPINA**

Ver *Clozapina* ► *Fenelzina*.

#### **FENELZINA ► COCAÍNA**

Foi desencadeada uma reação excitatória após o uso de *spray* tópico de cocaína para uma cirurgia de cordas vocais em um paciente usuário de fenelzina.

#### **FENELZINA ► CODEÍNA**

Assim como a morfina em baixas doses, a codeína e a fentanila associadas à fenelzina apresentam pouco risco de interações.

#### **FENELZINA ► DEXTROMETORFANO (E OUTROS INIBIDORES DO REFLEXO DA TOSSE)**

O dextrometorfano está presente em vários medicamentos antitussígenos. Tem propriedades simpaticomiméticas, o que aumenta o risco de efeitos colaterais graves. A combinação é contraindicada.

#### **FENELZINA ► DISSULFIRAM**

Ver *Dissulfiram* ► *Fenelzina*.

#### **FENELZINA ► ECSTASY**

Em conjunto, podem provocar crise hipertensiva, espasmos musculares, coma e *delirium*.

#### **FENELZINA ► ELETROCONVULSOTERAPIA**

Ver *Eletroconvulsoterapia* ► *Fenelzina*.

#### **FENELZINA ► FENTANILA**

Há risco de síndrome serotoninérgica. Deve-se evitar a associação durante o uso de fenelzina e até 21 dias após a suspensão.

#### **FENELZINA ► FLUOXETINA**

O uso concomitante pode provocar síndrome serotoninérgica. A fluoxetina deve ser suspensa 5 semanas antes de se iniciar a fenelzina. Após a suspensão da fenelzina, deve-se aguardar pelo menos 2 semanas para iniciar a fluoxetina. A combinação é contraindicada.

#### **FENELZINA ► FLUVOXAMINA**

O uso concomitante pode provocar síndrome serotoninérgica. A combinação é contraindicada.

#### **FENELZINA ► GINSENG**

O *Ginseng*, encontrado em muitas plantas medicinais, pode causar insônia, cefaleia, tonturas, tremores e até mesmo hipomania, quando ingerido por pacientes que estejam utilizando IMAOs. Há 2 casos de interação entre fenelzina e *Ginseng*.

#### **FENELZINA ► INSULINA**

A fenelzina aumenta os efeitos hipoglicemiantes da insulina. Deve-se usar com cautela.

#### **FENELZINA ► LAMOTRIGINA**

Experiências *in vitro* não demonstraram interações entre essas substâncias.

#### **FENELZINA ► LEVODOPA**

Há risco de crise hipertensiva com a associação, sendo a combinação contraindicada.

#### **FENELZINA ► LISDEXANFETAMINA**

A associação pode aumentar o efeito de ambas as medicações por sinergismo.

#### **FENELZINA ► LÍTIO**

A combinação pode aumentar os níveis de serotonina, e há risco de hipertermia. Deve-se evitar a combinação. Se clinicamente indicada, recomenda-se manter o monitoramento.

#### **FENELZINA ► MEPERIDINA**

Há aumento do risco de síndrome serotoninérgica. A combinação é contraindicada.

### **FENELZINA ► METADONA**

Há risco de hipotensão, hipertermia, sonolência e morte com a associação, que deve ser evitada.

### **FENELZINA ► METILFENIDATO**

Há risco de crise hipertensiva com a associação, sendo a combinação contraindicada.

### **FENELZINA ► MIRTAZAPINA**

A combinação aumenta o risco de síndrome serotoninérgica, sendo contraindicada.

### **FENELZINA ► MORFINA**

Entre os opioides, a morfina é considerada segura na interação com IMAOs. Porém, recomenda-se manter o monitoramento do nível de consciência e da PA. Deve-se usar com cautela.

### **FENELZINA ► NORADRENALINA (NOREPINEFRINA)**

A fenelzina aumenta os efeitos hipertensores da noradrenalina, gerando maior risco de crise hipertensiva. A combinação é contraindicada.

### **FENELZINA ► OXCARBAZEPINA**

Deve ser evitado o uso concomitante da oxcarbazepina com IMAOs, devido à semelhança com ADTs.

### **FENELZINA ► PAROXETINA**

O uso concomitante pode provocar síndrome serotoninérgica, sendo a combinação contraindicada.

### **FENELZINA ► PETIDINA**

O uso concomitante pode provocar síndrome serotoninérgica e aumenta a toxicidade da petidina. A combinação é contraindicada.

### **FENELZINA ► PROPRANOLOL**

Ver *Fenelzina* ► *Betabloqueadores*.

### **FENELZINA ► REBOXETINA**

Não há informações suficientes que garantam a ausência de interação. Recomenda-se fazer um intervalo de 2 semanas antes de introduzir um IMAO e de 1 semana depois de suspender um IMAO e introduzir a reboxetina.

### **FENELZINA ► SALBUTAMOL**

Não há relato de interações significativas.

### **FENELZINA ► SERTRALINA**

Ver *Sertralina* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

### **FENELZINA ► SUCCINILCOLINA**

A fenelzina e, possivelmente, os demais IMAOs podem reduzir os níveis da pseudocolinesterase. Um caso de apneia prolongada foi relatado em um paciente utilizando fenelzina. Apesar de também envolver pequeno risco, em geral, o atracúrio pode substituir a succinilcolina.

### **FENELZINA ► SULFONILUREIAS**

Os IMAOs aumentam os efeitos hipoglicemiantes da insulina e das sulfonilureias. Deve-se utilizar a associação com cautela.

### **FENELZINA ► SUMATRIPTANA**

O uso concomitante pode provocar síndrome serotoninérgica. A fenelzina pode aumentar os níveis séricos de sumatriptana. Deve-se evitar a combinação.

### **FENELZINA ► TIRAMINA**

O risco de crises hipertensivas está relacionado à inibição da MAO-A, que é responsável pela metabolização da tiramina, uma amina vasoativa encontrada em diversos alimentos. Tal inibição impede a metabolização da tiramina, que, em excesso na corrente sanguínea, aumenta os níveis de noradrenalina, podendo causar um rápido aumento de PA, com risco de dano a órgãos-alvo, infarto, aneurisma e morte. O texto do medicamento tranilcipromina relaciona alimentos que não devem ser ingeridos durante o uso de IMAOs irreversíveis (tranilcipromina e fenelzina). Nos dias atuais, a ingestão de álcool (exceto cerveja de alta fermentação – chope) com moderação, queijos frescos (*cream cheese*, *cottage*, ricota, *cheddar*, quantidades moderadas de muçarela), iogurte fresco, salmão defumado, peixe branco e fermento é considerada segura durante o uso de IMAOs.

### **FENELZINA ► TRANILCIPROMINA**

Há risco aumentado de síndrome serotoninérgica. A combinação é contraindicada.

### **FENELZINA ► TRAZODONA**

Há risco aumentado de síndrome serotoninérgica. O uso dessa associação é



contraindicado.

**FENELZINA ► TRIEXIFENIDIL**

Podem agravar-se os efeitos anticolinérgicos de ambas as substâncias com a combinação.

**FENELZINA ► TRIPTOFANO**

Há risco aumentado de síndrome serotoninérgica. Deve-se evitar a associação.

**FENELZINA ► VENLAFAXINA**

Há risco aumentado de síndrome serotoninérgica. A combinação é contraindicada.

**FENELZINA ► XANTINAS**

Há um relato de caso em que um derivado da teofilina, associado à fenelzina, desencadeou uma crise hipertensiva.



# FLUFENAZINA

As interações de maior significado clínico da flufenazina ocorrem com drogas depressoras do SNC, com medicamentos que causam ECEs e com medicamentos que produzem hipotensão.

## **FLUFENAZINA ► ANFETAMINAS**

O efeito estimulante das anfetaminas diminui quando utilizadas simultaneamente com fenotiazinas.

## **FLUFENAZINA ► ANTIÁCIDOS**

O uso de antiácidos, como hidróxido de alumínio ou magnésio, pode inibir a absorção de flufenazina. Recomenda-se um intervalo de algumas horas entre as doses.

## **FLUFENAZINA ► ANTICONVULSIVANTES**

As fenotiazinas podem diminuir o limiar para crises convulsivas, podendo ser necessário ajustar a dose dos anticonvulsivantes.

## **FLUFENAZINA ► ANTIDEPRESSIVOS**

Os antidepressivos intensificam os efeitos anticolinérgicos da flufenazina.

## **FLUFENAZINA ► ANTI-HISTAMÍNICOS**

Os anti-histamínicos podem intensificar os efeitos colaterais anticolinérgicos (confusão, alucinações, pesadelos) da flufenazina.

## **FLUFENAZINA ► ANTIPARKINSONIANOS**

Os efeitos antiparkinsonianos da levodopa podem ser inibidos pelo bloqueio dos receptores dopaminérgicos no cérebro, que é a ação central da flufenazina.

## **FLUFENAZINA ► ANTITIREOIDIANOS**

O uso associado com antitireoidianos pode aumentar o risco de agranulocitose.

## **FLUFENAZINA ► BETABLOQUEADORES**

Os bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos podem aumentar a concentração plasmática da flufenazina.

#### **FLUFENAZINA ► BIPERIDENO**

A associação, embora utilizada para combater os efeitos colaterais da flufenazina, pode intensificar seus efeitos colaterais anticolinérgicos (confusão, alucinações, pesadelos).

#### **FLUFENAZINA ► CLOZAPINA**

Ver *Clozapina* ► *Flufenazina*.

#### **FLUFENAZINA ► FLUOXETINA**

Por ser um inibidor potente do citocromo P450 2D6 e moderado de 2C19, 3CA3/4, e talvez de 2C9/10, a fluoxetina determina aumento nos níveis séricos de APs de alta e baixa potência, como haloperidol, perfenazina, clozapina, risperidona e tioridazina, agravando seus ECEs. No entanto, como os APs têm um índice terapêutico amplo, esse tipo de interação não apresenta maiores consequências clínicas, a não ser o eventual aumento de efeitos adversos como hipotensão ou ECEs. Recomenda-se ficar atento a essas possibilidades e, se necessário, ajustar os níveis do AP. Houve um caso de distonia em um paciente que estava utilizando fluoxetina e que ingeriu 2,5 mg de flufenazina 2 noites consecutivas, possivelmente por inibição do CYP 2D6, com consequente aumento dos níveis séricos do fármaco.

#### **FLUFENAZINA ► FUMO**

O tabaco provoca diminuição do nível plasmático da flufenazina, sobretudo em fumantes graves. No caso da flufenazina, ainda que sua forma de administração IM (decanoato) pareça menos afetada, também foram registrados incrementos importantes em seu tempo de *clearance*. Ainda não foi bem estabelecida sua importância clínica, mas é recomendável controle da dose em pacientes fumantes, bem como ao deixar de fumar.

#### **FLUFENAZINA ► PAROXETINA**

Os ISRSs podem aumentar os níveis de flufenazina, potencializando seus efeitos farmacológicos e a toxicidade.

#### **FLUFENAZINA ► RISPERIDONA**

A associação pode provocar aumento dos níveis séricos da risperidona, podendo desencadear ECEs, com perda de suas características de APA.



# FLUNARIZINA

A flunarizina é um substrato menor do CYP 2D6.

## **FLUNARIZINA ► ÁLCOOL**

O uso combinado pode potencializar os efeitos depressores do SNC.

## **FLUNARIZINA ► AMIODARONA**

A combinação pode tornar o ritmo sinusal mais lento e piorar os bloqueios AVs.

## **FLUNARIZINA ► ANTICOAGULANTES ORAIS**

A associação pode aumentar o risco de hemorragia digestiva.

## **FLUNARIZINA ► ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES**

A associação pode aumentar o risco de hemorragia digestiva.

## **FLUNARIZINA ► BETABLOQUEADORES**

A combinação pode causar hipotensão e bradicardia.

## **FLUNARIZINA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina ► Flunarizina*.

## **FLUNARIZINA ► FENITOÍNA**

A fenitoína pode reduzir os níveis séricos de flunarizina.

## **FLUNARIZINA ► FENTANILA**

A associação pode causar hipotensão grave.

## **FLUNARIZINA ► RIFAMPICINA**

A rifampicina diminui a concentração sérica de flunarizina.

## **FLUNARIZINA ► SAQUINAVIR**

O saquinavir diminui o metabolismo da flunarizina, aumentando sua concentração

sérica.



# FLUOXETINA

A fluoxetina e a norfluoxetina são inibidores potentes das enzimas CYP 2D6, com menor efeito inibitório do CYP 2C19. Por esse motivo, é comum a interação com substâncias metabolizadas por essas mesmas enzimas. A norfluoxetina também é um potente inibidor da enzima CYP 3A4, importante no metabolismo de substâncias como BZDs, anti-histamínicos, antidepressivos, antiarrítmicos, bloqueadores dos canais de cálcio e outras. Não tem potencial inibitório conhecido sobre o CYP 1A2.

## **FLUOXETINA ► ÁCIDO ACETILSALICÍLICO**

Um fármaco pode aumentar a toxicidade do outro por sinergismo farmacodinâmico. Há maior risco de sangramento gastrointestinal. Existe um curioso relato de caso em que, tendo descontinuado a fluoxetina pela ocorrência de erupções cutâneas, um paciente voltou a apresentá-las 1 semana depois, quando do uso de AAS. Os autores acreditam que, como a fluoxetina e a norfluoxetina têm meia-vida longa, o AAS pode ter alterado sua ligação proteica, aumentando a fração livre a ponto de permitir o surgimento de efeitos adversos algum tempo depois de sua interrupção. Recomenda-se cautela.

## **FLUOXETINA ► ÁCIDO LISÉRGICO (LSD)**

Ambos aumentam a serotonina. Ocorreram convulsões tônico-clônicas generalizadas em um paciente usuário de LSD que tomou uma dose dupla da droga quando em uso de fluoxetina 20 mg/dia.

## **FLUOXETINA ► ÁCIDO MEFENÂMICO**

A combinação pode aumentar o risco de sangramento, SIADH e hiponatremia, devendo ser monitorada.

## **FLUOXETINA ► ÁCIDO VALPROICO**

Ver *Ácido Valproico ► Fluoxetina*.

## **FLUOXETINA ► ÁLCOOL**

Há risco de prejuízo psicomotor. Recomenda-se cautela.

#### **FLUOXETINA ► ALFUZOSINA**

O uso combinado pode aumentar o efeito de prolongamento do intervalo QT. É preciso monitorar.

#### **FLUOXETINA ► ALMOTRIPTANA**

Deve-se evitar a associação, pelo risco aumentado de síndrome serotoninérgica e SNM.

#### **FLUOXETINA ► ALOSETRONA**

A fluoxetina pode aumentar os níveis ou o efeito da alosetrona. Deve-se monitorar.

#### **FLUOXETINA ► AMILORIDA**

Há aumento do risco de SIADH e hiponatremia. Deve-se monitorar a associação.

#### **FLUOXETINA ► AMINAS SIMPATICOMIMÉTICAS**

As anfetaminas são parcialmente metabolizadas pela CYP 2D6, enzima que a fluoxetina inibe. Uma possível interação entre ISRSs e simpaticomiméticos foi sugerida por 2 casos de agitação extrema e sintomas psicóticos. Ao que parece, a causa está associada ao aumento dos níveis de anfetaminas pela fluoxetina.

#### **FLUOXETINA ► AMIODARONA**

Com a combinação, há maior risco de aumento do intervalo QT. Também pode haver aumento dos níveis de fluoxetina e de seus efeitos colaterais. Recomenda-se evitar o uso concomitante.

#### **FLUOXETINA ► ANALGÉSICOS OPIOIDES**

Há aumento do risco de síndrome serotoninérgica com a combinação. A fluoxetina aumenta os níveis séricos de alguns opioides. Recomenda-se monitorar.

#### **FLUOXETINA ► ANFETAMINAS**

As anfetaminas são parcialmente metabolizadas pela CYP 2D6, enzima que a fluoxetina inibe. Uma possível interação entre ISRSs e simpaticomiméticos foi sugerida por 2 casos de agitação extrema e de sintomas psicóticos. Ao que parece, a causa está associada ao aumento dos níveis de anfetaminas pela fluoxetina.

#### **FLUOXETINA ► ANTIAGREGANTE PLAQUETÁRIO/ANTICOAGULANTE**

Há aumento do risco de sangramento. Sugere-se cautela com o uso combinado.

#### **FLUOXETINA ► ANTICONCEPCIONAIS ORAIS**

Não há evidência de redução da eficácia dos ACOs. Um estudo encontrou maior risco de desenvolvimento de efeitos adversos sexuais dos ISRSs em mulheres usando ACOs de forma concomitante, dependendo do genótipo do transportador de serotonina.

### **FLUOXETINA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

A fluoxetina tem a mesma via de degradação utilizada pelos ADTs (amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina, nortriptilina e trimipramina), podendo aumentar os níveis séricos destes de 380 a 640%. Pode ocorrer toxicidade, mas a combinação é usada como estratégia em pacientes com depressão ou TOC refratários. Recomenda-se reduzir a dose do ADT se for adicionada fluoxetina.

### **FLUOXETINA ► ANTIPSICÓTICOS**

Por ser um inibidor potente do CYP 2D6 e moderado de 2C19, 3CA3/4 e talvez de 2C9/10 e 2B6, a fluoxetina determina aumento nos níveis séricos de APTs de alta e baixa potência e atípicos (haloperidol, perfenazina, tioridazina, clozapina, risperidona), agravando seus ECEs. No entanto, como os APs têm amplo índice terapêutico, esse tipo de interação não apresenta maiores consequências clínicas, a não ser o eventual aumento de efeitos adversos, como hipotensão ou ECEs. Recomenda-se ficar atento a essas possibilidades e, se necessário, ajustar os níveis do AP. A administração simultânea de fluoxetina e haloperidol em 13 pacientes com esquizofrenia com sintomas negativos proeminentes não provocou efeitos clínicos de relevância. Foi relatado, contudo, um caso de ECEs graves com a adição de fluoxetina ao tratamento com haloperidol. Um paciente jovem apresentou retenção urinária quando da combinação dessas substâncias. Houve um caso de distonia em um paciente que estava utilizando fluoxetina e que ingeriu 2,5 mg de flufenazina por 2 noites consecutivas, possivelmente por inibição do CYP 2D6, com consequente aumento dos níveis séricos do fármaco. Foi registrada, ainda, potencialização dos efeitos adversos de pimozida 8 mg/dia (estupor e confusão) com a adição de 40 mg/dia de fluoxetina. A mesma combinação causou bradicardia grave e sonolência em um paciente idoso, cessando com a suspensão da pimozida.

### **FLUOXETINA ► ANTIRRETROVIRAIS**

Há risco de síndrome serotoninérgica em pacientes que fazem uso de inibidores da protease, inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos e fluoxetina.

### **FLUOXETINA ► APOMORFINA**

Há risco de aumento do intervalo QT. Deve-se monitorar a combinação.



#### **FLUOXETINA ► ARIPIPAZOL**

Ver *Aripiprazol* ► *Fluoxetina*.

#### **FLUOXETINA ► ASTEMIZOL**

É contraindicado o uso concomitante, pois há aumento dos níveis de astemizol e risco de prolongamento do intervalo QT.

#### **FLUOXETINA ► ATOMOXETINA**

Ver *Atomoxetina* ► *Fluoxetina*.

#### **FLUOXETINA ► BARBITÚRICOS**

O uso combinado implica aumento dos níveis séricos dos barbitúricos, podendo aumentar os efeitos adversos (sedação, distúrbios motores).

#### **FLUOXETINA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

#### **FLUOXETINA ► BETABLOQUEADORES**

Com a combinação, há aumento dos níveis séricos de  $\beta$ -bloqueadores como propranolol e metoprolol. Existem 2 casos de bradicardia em pessoas usando fluoxetina e metoprolol, possivelmente devido à inibição enzimática. Atenolol ou sotalol são alternativas para o metoprolol.

#### **FLUOXETINA ► BROMOCRIPTINA**

Aumento do risco de síndrome serotoninérgica e SNM estão associados ao uso combinado. Sugere-se cautela.

#### **FLUOXETINA ► BUPROPIONA**

Ver *Bupropiona* ► *Fluoxetina*.

#### **FLUOXETINA ► BUSPIRONA**

Ver *Buspirona* ► *Fluoxetina*.

#### **FLUOXETINA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Fluoxetina*.

#### **FLUOXETINA ► CARVEDILOL**

A associação pode aumentar os níveis e os efeitos do carvedilol. Entretanto, não houve

alteração de PA, da frequência cardíaca ou outros efeitos colaterais. Deve-se evitar.

#### **FLUOXETINA ► CICLOSPORINA**

A depressão e os transtornos de ansiedade são problemas comuns em pacientes transplantados. Em um caso, fluoxetina 20 mg/dia praticamente dobrou as concentrações plasmáticas da ciclosporina, substância imunossupressora utilizada para evitar rejeição, provavelmente por inibição do CYP 3A4. O uso de fluoxetina parece não alterar os níveis séricos de ciclosporina em pacientes que realizaram transplantes e utilizam esse medicamento. Não foram encontradas diferenças nos níveis séricos de ciclosporina ou na função do órgão transplantado.

#### **FLUOXETINA ► CIMETIDINA**

Pode ocorrer aumento dos níveis de ambas. Deve-se evitar a combinação.

#### **FLUOXETINA ► CIPROEPTADINA**

Utilizada para combater a anorgasmia resultante do emprego de diversos antidepressivos, a ciproeptadina parece inibir o efeito antidepressivo da fluoxetina, assim como seu efeito terapêutico para a bulimia. Deve-se evitar o uso combinado.

#### **FLUOXETINA ► CISAPRIDA**

Pode ocorrer aumento dos níveis plasmáticos de cisaprida e risco maior para prolongamento do intervalo QT, devendo ser monitorada a associação.

#### **FLUOXETINA ► CLARITROMICINA**

A combinação leva a risco de aumento do intervalo QT. Foi descrito um caso de *delirium* em um homem de 58 anos, resultante da adição de 500 mg de claritromicina ao tratamento com 80 mg/dia de fluoxetina. Deve-se monitorar.

#### **FLUOXETINA ► CLORPROMAZINA**

O uso concomitante pode aumentar os níveis de clorpromazina e seus efeitos adversos.

#### **FLUOXETINA ► CLORPROPAMIDA**

Há possibilidade de aumento dos níveis de clorpropamida e hipoglicemia. Deve-se monitorar o uso combinado.

#### **FLUOXETINA ► CLOZAPINA**

Ver *Clozapina* ► *Fluoxetina*.

### **FLUOXETINA ► CODEÍNA**

A fluoxetina inibe a enzima CYP 2D6, elevando os níveis séricos da codeína. É preciso monitorar o uso associado.

### **FLUOXETINA ► DEBRISOQUINA**

A fluoxetina inibe a enzima CYP 2D6, elevando os níveis séricos de debrisoquina.

### **FLUOXETINA ► DEXTROMETORFANO**

É contraindicado o uso combinado, a menos que os benefícios superem os riscos. Evidencia-se aumento dos níveis de dextrometorfano. Ambos aumentam os níveis de serotonina. Ocorreram alucinações visuais, com duração de 6 a 8 horas, em um paciente tomando 20 mg/dia de fluoxetina que usou uma mistura que continha dextrometorfano.

### **FLUOXETINA ► DIGOXINA**

Existe o relato de um caso de aumento dos níveis séricos da digoxina com essa associação.

### **FLUOXETINA ► DONEPEZIL**

Ver *Donepezil ► Fluoxetina*.

### **FLUOXETINA ► DULOXETINA**

Recomenda-se evitar a combinação, que pode aumentar os níveis de ambas as substâncias. Há maior risco de SIADH, hiponatremia, síndrome serotoninérgica e SNM.

Ver também *Duloxetina ► Inibidores da Recaptação de Serotonina*.

### **FLUOXETINA ► ETILMORFINA**

A fluoxetina inibe a enzima CYP 2D6, elevando os níveis séricos de etilmorfina.

### **FLUOXETINA ► ERVA-DE-SÃO-JOÃO (HIPÉRICO)**

Há risco de síndrome serotoninérgica com a combinação, devendo ser evitada.

### **FLUOXETINA ► FENELZINA**

Ver *Fenelzina ► Fluoxetina*.

Ver *Fluoxetina ► Inibidores da Monoaminoxidase*.

### **FLUOXETINA ► FENITOÍNA**

A combinação pode aumentar os níveis de fenitoína, bem como o risco de toxicidade.

Deve ser monitorada.

#### **FLUOXETINA ► FENOBARBITAL**

A administração concomitante de barbitúricos (fenobarbital) e fluoxetina determina aumento dos níveis séricos dos primeiros, podendo potencializar os efeitos adversos, como sedação ou distúrbios motores. Essa reação é consequência da inibição da enzima CYP 2D6, causada pela fluoxetina, o que reduz a degradação hepática dos barbitúricos. O clínico deve estar atento a esse tipo de interação e, se necessário, ajustar as doses do barbitúrico, podendo, para tanto, valer-se de dosagens laboratoriais.

#### **FLUOXETINA ► FENTERMINA**

Ocorre aumento dos níveis de fentermina, um derivado anfetamínico supressor do apetite com propriedades simpaticomiméticas, por inibição enzimática, podendo provocar sintomas de intoxicação anfetamínica: pensamento rápido, ansiedade, palpitações, tremores, agitação, cólicas abdominais e xeroftalmia.

#### **FLUOXETINA ► FLUFENAZINA**

Ver *Flufenazina* ► *Fluoxetina*.

#### **FLUOXETINA ► FOTOTERAPIA**

Existe o relato de efeitos colaterais serotoninérgicos com a associação. Os sintomas foram autolimitados e desapareceram com a suspensão da fototerapia.

#### **FLUOXETINA ► GABAPENTINA**

Essa combinação tem sido utilizada em pacientes com TOC para potencializar a resposta insatisfatória a ISRSs, em doses de 900 a 3.400 mg/dia. Todos os pacientes apresentaram melhora da ansiedade, dos sintomas obsessivo-compulsivos, do sono e do humor após a adição. A combinação foi bem tolerada.

#### **FLUOXETINA ► GALANTAMINA**

Pode haver aumento dos níveis da galantamina e de efeitos colinérgicos. Deve-se monitorar a associação.

#### **FLUOXETINA ► GLIBENCLAMIDA**

Os níveis glicêmicos podem se alterar quando se associa fluoxetina com hipoglicemiantes orais, resultando em hipoglicemias. É importante controlar os níveis séricos de glicose e fazer ajustes na dose do hipoglicemiante.

### **FLUOXETINA ► GRANISETRONA**

Pode ser útil no tratamento de efeitos sexuais decorrentes do uso de fluoxetina. Tem sido usada em doses de 1 mg, 1 hora antes da relação sexual.

### **FLUOXETINA ► HALOPERIDOL**

A combinação pode causar aumento dos níveis de ambos, potencializando o risco de efeitos colaterais como ECEs, prolongamento do intervalo QT, síndrome serotoninérgica, SNM, SIADH e hiponatremia. A administração simultânea de fluoxetina e haloperidol a pacientes com esquizofrenia com sintomas negativos proeminentes não provocou efeitos clínicos de relevância. Foi relatado, contudo, um caso de ECEs graves com a adição de fluoxetina ao tratamento com haloperidol. Há relato de um paciente jovem que apresentou retenção urinária quando da combinação de ambas as substâncias. Recomenda-se monitorar com cuidado.

### **FLUOXETINA ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

Há relatos de morte súbita em decorrência da interação entre ISRSs e IMAOs, pois essa situação pode provocar síndrome serotoninérgica (instabilidade autonômica com náuseas, diarreia, vermelhidão e diminuição da consciência). Por esse motivo, não se recomenda tal associação. É recomendável um intervalo mínimo de 5 semanas entre a suspensão da fluoxetina e o início do IMAO. Já houve relato de síndrome serotoninérgica após 6 semanas de intervalo. Recomenda-se precaução mesmo depois de algumas semanas de interrupção do IMAO. Entre a interrupção de um IMAO e o início da fluoxetina, é suficiente um intervalo de 2 semanas, iniciando-se com pequenas doses em dias alternados. Existem relatos de reações tóxicas (hipomania, hipertensão, tremores, ataxia) na associação de fluoxetina com selegilina. Aconselha-se suspender uma ou ambas as substâncias se ocorrerem reações adversas.

### **FLUOXETINA ► INSULINA**

A associação entre insulina e fluoxetina pode determinar alteração nos níveis glicêmicos em pacientes diabéticos. Têm sido descritas tanto hipoglicemia como hiperglicemia. O mecanismo é desconhecido. O clínico deve estar atento a essa possibilidade e fazer um controle mais frequente da glicemia no início do tratamento combinado. Se necessário, deve ajustar a dose de insulina.

### **FLUOXETINA ► LAMOTRIGINA**

A lamotrigina pode aumentar a toxicidade da fluoxetina. Recomenda-se cautela com a associação.

### **FLUOXETINA ► LEVOMEPRMAZINA**

A associação pode agravar os efeitos colaterais da levomepromazina, pois a fluoxetina aumenta seu nível sérico.

### **FLUOXETINA ► LÍLIO**

O lítio associado à fluoxetina pode aumentar os efeitos terapêuticos desta, uma estratégia eventualmente utilizada no tratamento de depressões refratárias. Os níveis séricos do lítio devem ser monitorados com mais frequência. Há, ainda, relatos controversos de toxicidade com a combinação, causando febre. Isso pode ser devido a um aumento nos níveis de serotonina. Um estudo observou apenas um leve aumento de efeitos colaterais menores, que foram bem tolerados na associação de ambos os fármacos. Há relato de 2 casos de confusão aguda ou toxicidade por lítio com o uso combinado de fluoxetina.

### **FLUOXETINA ► MACONHA**

Há, na literatura revisada, o relato de um caso de mania grave associada a essa combinação.

### **FLUOXETINA ► MEPERIDINA**

Ambos os fármacos aumentam os níveis de serotonina. Existe um relato de síndrome serotoninérgica com a associação. Recomenda-se cautela.

### **FLUOXETINA ► METADONA**

A fluoxetina pode acarretar aumento nos níveis séricos de metadona por inibição hepática. A fluoxetina, quando associada à metadona no tratamento de dependentes químicos com transtornos do humor, ocasionou um leve aumento nos níveis séricos desta última, sem maiores repercussões clínicas.

### **FLUOXETINA ► METILFENIDATO**

A combinação pode aumentar os níveis da fluoxetina e de seus efeitos colaterais. O metilfenidato é usado como potencializador dos efeitos dos ISRSs em casos de TDM. Há relatos de que a associação leve a uma rápida redução dos sintomas, independentemente da presença ou não de TDAH. Os efeitos se mantiveram ao longo do tempo, e não houve casos de abuso de metilfenidato.

### **FLUOXETINA ► METOCLOPRAMIDA**

A combinação aumenta o risco de síndrome serotoninérgica, SNM, distonias e ECEs. Recomenda-se cautela.

### **FLUOXETINA ► METOPROLOL**

A fluoxetina aumenta os níveis séricos de metoprolol. Existem 2 relatos de caso de bradicardia em pessoas usando fluoxetina e metoprolol. Atenolol ou sotalol são alternativas para o metoprolol.

### **FLUOXETINA ► MIRTAZAPINA**

Como ambas as substâncias aumentam os níveis de serotonina, pode ocorrer aumento de efeitos adversos serotoninérgicos. Há o relato de síndrome serotoninérgica com o uso combinado. Ocorre aumento do nível sérico da mirtazapina em 32%. Deve-se monitorar.

### **FLUOXETINA ► MOCLOBEMIDA**

Não há relatos de que tenha ocorrido síndrome serotoninérgica com o uso combinado de ISRSs e moclobemida, como ocorre com o uso combinado dessa classe de fármacos com os IMAOs irreversíveis. Parece não haver necessidade de um período de *wash-out* na troca de uma substância pela outra. Os efeitos adversos mais comuns com essa associação são: insônia, cefaleia, náuseas, boca seca e mioclonia, sugerindo uma forte interação farmacodinâmica entre esses medicamentos. Recomenda-se cautela na associação.

### **FLUOXETINA ► MORFINA**

O uso concomitante pode aumentar os níveis de morfina. A fluoxetina pode reverter moderadamente a inibição gastrointestinal causada pela morfina. A administração aguda de 30 mg de fluoxetina aumentou a analgesia em cerca de 3 a 8% e reduziu a náusea, bem como as alterações de humor e a tontura associadas ao uso da morfina. Pode haver aumento dos efeitos adversos serotoninérgicos.

### **FLUOXETINA ► NALTREXONA**

A adição de fluoxetina à naltrexona no tratamento de dependentes de heroína parece melhorar a adesão ao programa, mas estudos são necessários para investigar se esse efeito depende de algum mecanismo farmacológico. Em pacientes com síndrome de Prader-Willi, a associação de fluoxetina e naltrexona pode melhorar o controle de peso e o comportamento de beliscar a pele.

### **FLUOXETINA ► NIFEDIPINO**

Os ISRSs têm um efeito inibitório sobre o metabolismo dos antagonistas do cálcio, o que, em tese, potencializa o efeito do nifedipino. A associação pode causar fraqueza, hipotensão postural e taquicardia em pacientes idosos.

### **FLUOXETINA ► OLANZAPINA**

Pode haver aumento dos níveis de olanzapina. A associação dessas substâncias causa aumento prolongado dos níveis de dopamina e noradrenalina no córtex pré-frontal e aumento não tão intenso da serotonina. Há um relato de caso de aumento do intervalo QT com essa combinação. A associação, no entanto, tem sido utilizada no tratamento de episódios depressivos do TB.

### **FLUOXETINA ► OMEPRAZOL**

Pode ocorrer aumento dos níveis de omeprazol com o uso combinado.

### **FLUOXETINA ► OXCARBAZEPINA**

A combinação pode aumentar os níveis de fluoxetina e seus efeitos adversos e o risco de hiponatremia e SIADH. Deve-se monitorar o sódio.

### **FLUOXETINA ► PAROXETINA**

Apesar de ambos os fármacos exercerem forte inibição da enzima CYP 2D6, foi provado que a mudança abrupta de fluoxetina para paroxetina não interfere no metabolismo da primeira, nem no de seu produto, a norfluoxetina.

### **FLUOXETINA ► PERFENAZINA**

A fluoxetina determina aumento nos níveis séricos de perfenazina. Pode ocorrer aumento dos efeitos adversos, como hipotensão ou ECEs. Recomenda-se atenção a essas possibilidades e, se necessário, ajuste dos níveis do AP.

### **FLUOXETINA ► PIMOZIDA**

Há aumento dos níveis de pimizida, risco de prolongamento do intervalo QT e bradicardia. Pode ocorrer potencialização dos efeitos adversos da pimizida com a adição de fluoxetina. A mesma combinação causou bradicardia grave e sonolência em um paciente idoso, cessando com a suspensão da pimizida. Essa associação, entretanto, tem sido utilizada no tratamento de pacientes com TOC e que apresentam tiques ou transtorno de Tourette como comorbidade. É contraindicado o uso concomitante.

### **FLUOXETINA ► PIPOTIAZINA**

A combinação pode aumentar os níveis de pipotiazina e seus efeitos colaterais.

### **FLUOXETINA ► PROMETAZINA**

Com o uso combinado, pode ocorrer aumento dos níveis de prometazina e de seus efeitos adversos, assim como aumento de sintomas adversos serotoninérgicos e SIADH.



Deve-se monitorar sódio.

#### **FLUOXETINA ► PROPRANOLOL**

A fluoxetina aumenta os níveis séricos de propranolol, podendo causar bradicardia e hipotensão. Recomenda-se redução de dose do propranolol ou o uso de alternativas, como atenolol ou sotalol.

#### **FLUOXETINA ► QUETIAPINA**

A fluoxetina diminui o *clearance* e aumenta a concentração plasmática da quetiapina. Há maior risco de aumento do intervalo QT. Deve-se evitar a combinação em pacientes com fatores de risco ou em uso concomitante de outros fármacos que prolonguem o intervalo QT. Recomenda-se monitorar os efeitos adversos.

#### **FLUOXETINA ► RISPERIDONA**

A fluoxetina determina aumento dos níveis séricos de risperidona e de seus efeitos adversos. É uma combinação comum, utilizada no tratamento do TOC para potencializar o efeito insatisfatório dos ISRSs. Há relatos de caso nos quais, com a adição de risperidona ao tratamento, houve melhora de TOC, tricotilomania e transtorno de Tourette refratários ao tratamento isolado com ISRSs.

#### **FLUOXETINA ► RITONAVIR**

Pode ocorrer aumento nos níveis de ambos, com mais efeitos adversos.

#### **FLUOXETINA ► SELEGILINA**

A selegilina é um IMAO usado no tratamento da DP. Sabe-se que cerca de metade dos pacientes com essa condição torna-se deprimida, com necessidade de antidepressivos. A recomendação habitual é de que esses fármacos não sejam utilizados em conjunto. Porém, alguns estudos têm experimentado a combinação. A associação entre selegilina e diversos antidepressivos parece estar relacionada a uma prevalência extremamente baixa de síndrome serotoninérgica. O uso combinado de fluoxetina e selegilina em pacientes com DP não esteve associado a maior taxa de efeitos adversos do que o uso isolado desses medicamentos. Em uma paciente jovem com DH, a associação de fluoxetina e selegilina em baixas doses resultou em melhora afetiva, comportamental e motora significativa, sem efeitos adversos. Existem também relatos de reações tóxicas (hipomania, hipertensão, tremores, ataxia) com a associação. Aconselha-se suspender uma ou ambas se ocorrerem reações adversas.

#### **FLUOXETINA ► SERTINDOL**

A fluoxetina pode aumentar os níveis do sertindol em 2 a 3 vezes, por inibir a enzima CYP 2D6, também utilizada pelo sertindol em sua metabolização, sendo necessário ajuste das doses deste último.

#### **FLUOXETINA ► SERTRALINA**

A sertralina é metabolizada pela enzima CYP 3A3/4, que é inibida durante o uso da fluoxetina. Isso pode acarretar efeitos adversos com maior frequência. Em pacientes que trocaram de forma abrupta a fluoxetina por sertralina (20 e 50 mg, respectivamente), verificou-se uma alta taxa de eventos adversos intoleráveis e de descontinuação de tratamento. Sugere-se que a substituição seja feita de forma gradual, monitorando-se os efeitos adversos, pois há um maior risco de síndrome serotoninérgica.

#### **FLUOXETINA ► SIBUTRAMINA**

A fluoxetina inibe o metabolismo da sibutramina, provocando aumento em sua concentração. Com a combinação, há maior risco de efeitos adversos serotoninérgicos e síndrome serotoninérgica.

#### **FLUOXETINA ► SUMATRIPTANA**

Ambos os agentes aumentam os níveis de serotonina, potencializando os efeitos adversos serotoninérgicos. Por aumentarem a neurotransmissão serotoninérgica, ambos poderiam ser usados no tratamento da enxaqueca em ação sinérgica. Porém, essa combinação não é completamente livre de efeitos adversos, como náuseas, cefaleia, febre, tremores, sudorese, entre outros. Já foi descrita piora dos sintomas da enxaqueca com essa associação.

#### **FLUOXETINA ► TERFENADINA**

Pode haver cardiotoxicidade com o uso combinado de terfenadina e fluoxetina. O possível mecanismo é a inibição do metabolismo da terfenadina pelo CYP 3A4, causada, principalmente, pela norfluoxetina. Em voluntários saudáveis, aparentemente não há interferência da fluoxetina no metabolismo de primeira passagem da terfenadina.

#### **FLUOXETINA ► TIOPENTAL**

A administração concomitante de barbitúricos (tiopental) e fluoxetina pode provocar aumento dos níveis séricos dos primeiros, com aumento dos efeitos adversos (sedação, distúrbios motores). Essa reação ocorre porque a fluoxetina reduz a degradação hepática dos barbitúricos pela inibição do CYP 2D6. O clínico deve estar atento a esse tipo de interação e, se necessário, ajustar as doses do barbitúrico, valendo-se, para tanto, de dosagens laboratoriais.

### **FLUOXETINA ► TIORIDAZINA**

Há aumento dos níveis séricos de ambos os fármacos e maior risco de prolongamento do intervalo QT e de sintomas adversos serotoninérgicos. Deve-se evitar a combinação.

### **FLUOXETINA ► TRAMADOL**

A combinação pode aumentar os níveis de tramadol. Há risco maior de toxicidade, síndrome serotoninérgica, SNM e convulsões. Existe relato de síndrome serotoninérgica. Sugere-se cautela.

### **FLUOXETINA ► TRANILCIPROMINA**

O uso concomitante pode provocar síndrome serotoninérgica. A fluoxetina deve ser suspensa 5 semanas antes de se iniciar tranilcipromina. Após a suspensão de tranilcipromina, deve-se aguardar pelo menos 3 semanas para se iniciar fluoxetina. A combinação é contraindicada.

Ver *Fluoxetina* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

### **FLUOXETINA ► TRAZODONA**

Pode ocorrer um quadro de intoxicação pela trazodona com o uso combinado desses fármacos. A fluoxetina aumenta os níveis desta, provocando sonolência, ataxia, tremores e ansiedade. No entanto, a trazodona parece útil no tratamento da insônia induzida pela fluoxetina em doses que variam de 50 a 100 mg ao deitar. Ela parece aumentar a resposta à fluoxetina quando associada e administrada à noite em doses de 50 a 150 mg. Há aumento dos níveis séricos desses fármacos com o uso combinado.

### **FLUOXETINA ► TRIPTOFANO**

Ambos os fármacos aumentam os níveis de serotonina, podendo ocasionar mais efeitos colaterais e síndrome serotoninérgica. Há o registro de 5 casos de toxicidade central com o uso combinado. Deve-se diminuir as doses se houver suspeita de interação.

### **FLUOXETINA ► VARFARINA**

Há relatos de aumento importante do INR, potencializando o risco de sangramentos. Foi relatado o caso de um paciente idoso que, recebendo a associação de fluoxetina, diazepam e varfarina, teve aumento brusco do INR e morreu devido a um AVC hemorrágico. Não existem, entretanto, evidências consistentes de que a fluoxetina não altere o tempo de protrombina.

### **FLUOXETINA ► VENLAFAXINA**

Pode ocorrer um aumento de efeitos adversos como visão turva, boca seca,

constipação, tontura, insônia e tremor de mãos com o uso combinado. A fluoxetina pode elevar os níveis séricos da venlafaxina e de seus metabólitos quando os pacientes trocam de forma abrupta a primeira pela segunda. A venlafaxina tem um índice terapêutico bastante amplo. Náuseas, tonturas e desconforto abdominal podem ser sinais de níveis séricos elevados desta.

#### **FLUOXETINA ► VERAPAMIL**

Em 2 casos isolados, ocorreram edema, aumento de peso e cefaleia com o uso combinado desses fármacos. Na suspeita de interação, recomenda-se diminuir as doses.

#### **FLUOXETINA ► ZIPRASIDONA**

Pode haver aumento do efeito de prolongamento do intervalo QT da ziprasidona; o risco de arritmias graves pode aumentar. Sugere-se evitar a combinação.

#### **FLUOXETINA ► ZOLPIDEM**

O início de ação do zolpidem pode ser encurtado pela fluoxetina. Em uma população de mulheres saudáveis, não foram encontradas interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas entre fluoxetina (20 mg) e zolpidem (10 mg), de modo que a associação, a curto prazo, parece segura. Apesar de o zolpidem ser desprovido de efeitos serotoninérgicos, existem relatos esporádicos de alucinações visuais, com duração média de 7 horas, em pacientes que usaram zolpidem e algum antidepressivo (sertralina, desipramina, fluoxetina, bupropiona ou venlafaxina). As alucinações associadas ao uso isolado de zolpidem costumam ser menos persistentes, durando, no máximo, 30 minutos.



# FLUPENTIXOL

## **FLUPENTIXOL ► ÁLCOOL**

Ocorre aumento dos efeitos depressores sobre o SNC de ambas as substâncias. O álcool interfere, ainda, no metabolismo dos APs. Está bem documentado que, na associação com fenotiazinas, há piora da concentração, da coordenação e do juízo crítico, bem como tonturas, letargia, hipotensão e depressão respiratória. O risco é maior em pessoas com asma, disfunção respiratória e infecções respiratórias.

## **FLUPENTIXOL ► ALFUZOSINA**

O uso combinado pode aumentar o efeito de prolongamento do intervalo QT no ECG.

## **FLUPENTIXOL ► ANTIÁCIDOS**

O uso de antiácidos, como hidróxido de alumínio ou de magnésio, pode inibir a absorção do flupentixol. Recomenda-se intervalo de 1 hora entre as doses.

## **FLUPENTIXOL ► ANTIARRÍTMICOS**

A associação deve ser evitada, em função de ambos poderem induzir prolongamento do intervalo QT no ECG.

## **FLUPENTIXOL ► ANTICONVULSIVANTES**

O flupentixol pode reduzir o limiar das crises convulsivas, sendo necessário ajustar a dose dos anticonvulsivantes.

## **FLUPENTIXOL ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos ► Flupentixol*.

## **FLUPENTIXOL ► ANTIPARKINSONIANOS (AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS)**

A associação pode diminuir os efeitos terapêuticos do flupentixol.

## **FLUPENTIXOL ► ANTIPSICÓTICOS**

A associação eleva o risco de prolongamento do intervalo QT, ECEs, sedação e SNM. Deve ser evitada a combinação com tioridazina, pimozida e amisulprida.

#### **FLUPENTIXOL ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Flupentixol*.

#### **FLUPENTIXOL ► BROMOCRIPTINA**

O flupentixol antagoniza os efeitos antiparkinsonianos e hipoprolactinérgicos da bromocriptina.

#### **FLUPENTIXOL ► CLOZAPINA**

Ver *Clozapina* ► *Flupentixol*.

#### **FLUPENTIXOL ► CRACK**

O decanoato de flupentixol pode induzir um estado de acatisia após o consumo de *crack*, o que aponta para um possível emprego do flupentixol como medicamento aversivo.

#### **FLUPENTIXOL ► DONEPEZIL**

Ver *Donepezil* ► *Flupentixol*.

#### **FLUPENTIXOL ► INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE**

Os inibidores da acetilcolinesterase podem provocar aumento do efeito neurotóxico dos APs.

#### **FLUPENTIXOL ► INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA**

O uso combinado aumenta os efeitos hipotensivos de ambas as substâncias.

#### **FLUPENTIXOL ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

A associação pode aumentar o risco de efeitos adversos e tóxicos de ambas as medicações, inclusive aumentando o risco de SNM e síndrome serotoninérgica.

#### **FLUPENTIXOL ► LEVODOPA**

Os efeitos antiparkinsonianos da levodopa podem ser inibidos pelo bloqueio dos receptores dopaminérgicos no cérebro, que é a ação central do flupentixol.

### **FLUPENTIXOL ► LÍTIO**

Há relatos de ECEs e neurotoxicidade com a combinação. O lítio pode diminuir a concentração do flupentixol.

### **FLUPENTIXOL ► METOCLOPRAMIDA**

Ocorre potencialização dos ECEs com a associação.

### **FLUPENTIXOL ► OPIOIDES**

A associação pode produzir sedação, hipotensão e outros efeitos colaterais, como retenção urinária e constipação.

### **FLUPENTIXOL ► RITONAVIR**

O ritonavir aumenta os níveis séricos do flupentixol.

### **FLUPENTIXOL ► SIBUTRAMINA**

O fabricante recomenda evitar a associação, devido ao risco aumentado de neurotoxicidade.

### **FLUPENTIXOL ► TRAMADOL**

O emprego concomitante pode diminuir o limiar para convulsões.

### **FLUPENTIXOL ► ZIPRASIDONA**

Há aumento do risco de prolongamento do intervalo QT no ECG e de arritmias. O uso está contraindicado.

### **FLUPENTIXOL ► ZOLPIDEM**

A associação aumenta o risco de sedação.

### **FLUPENTIXOL ► ZUCLOPENTIXOL**

Com o uso combinado, potencializa-se o risco do prolongamento do intervalo QTc no ECG.



# FLUVOXAMINA

A fluvoxamina inibe fortemente a enzima CYP 1A2 e, de forma significativa, a CYP 2C19 e a CYP 3A4. A fluvoxamina também tem efeitos inibitórios pequenos sobre a CYP 2D6 e parece não afetar o metabolismo por via não oxidativa ou a excreção renal.

## **FLUVOXAMINA ► ÁCIDO ACETILSALICÍLICO**

Um agente pode aumentar a toxicidade do outro por sinergismo farmacodinâmico. Ocorre aumento do risco de sangramento gastrointestinal. Deve-se usar a combinação com cautela.

## **FLUVOXAMINA ► ÁCIDO MEFENÂMICO**

A combinação pode aumentar o risco de sangramento, SIADH e hiponatremia. Deve-se monitorar a associação.

## **FLUVOXAMINA ► ÁCIDO VALPROICO**

Ver *Ácido Valproico* ► *Fluvoxamina*.

## **FLUVOXAMINA ► AGOMELATINA**

Ver *Agomelatina* ► *Fluvoxamina*.

## **FLUVOXAMINA ► ÁLCOOL**

Há risco de prejuízo psicomotor. Deve-se usar com cautela.

## **FLUVOXAMINA ► ALFUZOSINA**

A combinação pode aumentar os níveis de alfuzosina. Deve-se evitar a associação.

## **FLUVOXAMINA ► ALMOTRIPTANA**

A fluvoxamina pode aumentar os níveis séricos de almotriptana. Também há risco aumentado de síndrome serotoninérgica e SNM. Deve-se evitar a associação.

## **FLUVOXAMINA ► ALOSETRONA**

A combinação é contraindicada, pois pode aumentar os níveis de alosetrona e os efeitos



colaterais.

#### **FLUVOXAMINA ► AMILORIDA**

A associação aumenta o risco de SIADH e hiponatremia, devendo ser monitorada.

#### **FLUVOXAMINA ► AMIODARONA**

Evidencia-se maior risco de aumento do intervalo QT no ECG. A combinação pode aumentar os níveis de fluvoxamina e seus efeitos colaterais, devendo ser evitada.

#### **FLUVOXAMINA ► ANTIAGREGANTE PLAQUETÁRIO/ANTICOAGULANTE**

Há aumento do risco de sangramento com a associação, devendo-se usar com cautela.

#### **FLUVOXAMINA ► ANTICONCEPCIONAIS ORAIS**

Não há evidência de redução da eficácia dos ACOs com a combinação.

#### **FLUVOXAMINA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

A fluvoxamina aumenta os níveis de amitriptilina, clomipramina e imipramina. Esse efeito não ocorre com a desipramina. A fluvoxamina pode inibir tanto a hidroxilação como a N-desmetilação, mostrando um duplo efeito no metabolismo dos ADTs. Existe um relato de caso no qual um paciente com depressão refratária mostrou resposta à associação fluvoxamina-clomipramina, devido, provavelmente, ao aumento dos níveis séricos desta última. Apesar de o tratamento combinado de ADTs com ISRSs ser uma estratégia cada vez mais empregada para pacientes que não respondem à monoterapia, pode aumentar o risco de surgirem alterações no EEG e na condução cardíaca em alguns pacientes. Os autores recomendam que o EEG e o ECG sejam utilizados para monitorar o tratamento conjunto com esses medicamentos.

#### **FLUVOXAMINA ► ARIPIPAZOL**

Ver *Aripiprazol* ► *Fluvoxamina*.

#### **FLUVOXAMINA ► ASENAPINA**

Ver *Asenapina* ► *Fluvoxamina*.

#### **FLUVOXAMINA ► ASTEMIZOL**

A fluvoxamina aumenta os níveis de astemizol, e há risco de prolongamento do intervalo QT no ECG com a associação. A combinação é contraindicada.

## **FLUVOXAMINA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Fluvoxamina*.

## **FLUVOXAMINA ► BETABLOQUEADORES**

Foi demonstrada ausência de interação com atenolol, embora possa ocorrer uma leve potencialização. Os níveis plasmáticos de propranolol podem ser aumentados pela fluvoxamina sem maiores consequências clínicas. Recomenda-se, contudo, iniciar com uma dose de propranolol menor que a habitual. Os aumentos de dose também devem ser mais lentos.

## **FLUVOXAMINA ► BROMOCRIPTINA**

Há aumento do risco de síndrome serotoninérgica e SNM, recomendando-se usar a associação com cautela.

## **FLUVOXAMINA ► BUPROPIONA**

Ver *Bupropiona* ► *Fluvoxamina*.

## **FLUVOXAMINA ► BUSPIRONA**

Ver *Buspirona* ► *Fluvoxamina*.

## **FLUVOXAMINA ► CAFEÍNA**

Pode ocorrer intoxicação por cafeína, pois a fluvoxamina inibe a enzima CYP 1A2, sendo a cafeína quase exclusivamente metabolizada por essa enzima. Mesmo subdoses de fluvoxamina podem causar inibição importante do metabolismo da cafeína.

## **FLUVOXAMINA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Fluvoxamina*.

## **FLUVOXAMINA ► CARVEDILOL**

A fluvoxamina pode aumentar os níveis séricos e os efeitos do carvedilol. Deve-se monitorar a associação.

## **FLUVOXAMINA ► CICLOSPORINA**

A fluvoxamina pode aumentar os níveis séricos da ciclosporina e causar toxicidade. Sugere-se evitar a associação desses fármacos.

## **FLUVOXAMINA ► CIMETIDINA**

A combinação pode aumentar os níveis de ambas, devendo ser evitada.

### **FLUVOXAMINA ► CIPROEPTADINA**

A ciproeptadina pode reduzir os efeitos da fluvoxamina em função de sua atividade anti-5-HT<sub>2</sub> sobre um fármaco exclusivamente serotoninérgico. Deve-se evitar a associação.

### **FLUVOXAMINA ► CISAPRIDA**

Pode ocorrer aumento dos níveis plasmáticos de cisaprida e risco maior de prolongamento do intervalo QT no ECG com a associação, o que requer monitoração.

### **FLUVOXAMINA ► CLARITROMICINA**

A fluvoxamina pode aumentar os níveis da claritromicina, com risco de prolongamento do intervalo QT no ECG com a associação. Deve-se monitorar a combinação.

### **FLUVOXAMINA ► CLOZAPINA**

Ver *Clozapina* ► *Fluvoxamina*.

### **FLUVOXAMINA ► DEXTROMETORFANO**

Ambos os fármacos aumentam os níveis de serotonina, potencializando o risco de síndrome serotoninérgica e SNM. Deve-se evitar a associação.

### **FLUVOXAMINA ► DILTIAZEM**

Com a combinação, pode ocorrer aumento dos níveis de diltiazem, gerando bradicardia e hipotensão. Recomenda-se monitorar o uso concomitante.

### **FLUVOXAMINA ► DULOXETINA**

A fluvoxamina pode aumentar os níveis de duloxetina. Ocorre maior risco de SIADH, hiponatremia, síndrome serotoninérgica e SNM com a associação, que deve ser evitada.

### **FLUVOXAMINA ► ERVAS DE AÇÃO CENTRAL**

A associação entre hipérico e fluvoxamina aumenta o risco de síndrome serotoninérgica, devendo ser evitada.

### **FLUVOXAMINA ► FENELZINA**

Ver *Fenelzina* ► *Fluvoxamina*.

Ver *Fluvoxamina* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

### **FLUVOXAMINA ► FENITOÍNA**

A fluvoxamina pode aumentar os níveis de fenitoína, levando a maior risco de

toxicidade. Sugere-se monitorar a associação.

#### **FLUVOXAMINA ► FENTERMINA**

Uma medicação pode aumentar a toxicidade da outra, devendo-se monitorar a associação.

#### **FLUVOXAMINA ► FLUFENAZINA**

A fluvoxamina pode aumentar os níveis de flufenazina e seus efeitos colaterais.

#### **FLUVOXAMINA ► GALANTAMINA**

A fluvoxamina pode elevar os níveis de galantamina, aumentando os efeitos colinérgicos. Deve-se monitorar a associação.

#### **FLUVOXAMINA ► HALOPERIDOL**

O haloperidol pode elevar os níveis de fluvoxamina, e a combinação pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT no ECG. Orienta-se cautela no uso combinado.

#### **FLUVOXAMINA ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

O uso concomitante de um ISRS (como a fluvoxamina) e um IMAO pode desencadear uma reação caracterizada por hipertermia, rigidez, mioclonia e instabilidade autonômica, com alterações dos sinais vitais e confusão mental, podendo haver agitação psicomotora e progressão para delírio e coma. Por esse motivo, essa associação é contraindicada. O tratamento com fluvoxamina pode ser iniciado 2 semanas após a suspensão de um IMAO irreversível ou no dia seguinte após a suspensão de um IMAO reversível (p. ex., moclobemida). Deve haver um intervalo de pelo menos 1 semana entre o término do tratamento com fluvoxamina e o início da farmacoterapia com um IMAO.

#### **FLUVOXAMINA ► LAMOTRIGINA**

A lamotrigina pode aumentar a toxicidade da fluvoxamina. Deve-se ter cautela com a associação.

#### **FLUVOXAMINA ► LEVOMEPRIMAZINA**

A levomepromazina pode ter seus níveis séricos aumentados pela fluvoxamina. Existe apenas um relato de convulsão com o uso associado.

#### **FLUVOXAMINA ► LÍTIO**

Há registro de casos de síndrome serotoninérgica, bem como de convulsões e sonolência

incontrolável, em pacientes utilizando essa associação de medicamentos. A fluvoxamina aumenta os níveis sinápticos de 5-HT, e o lítio potencializa esse efeito por aumentar a síntese de 5-HT. Existe a possibilidade de uma sinergia farmacodinâmica entre ambos no tratamento do TDM, uma vez que pesquisadores iugoslavos relataram resultados melhores com a combinação comparada ao uso da fluvoxamina isolada, bem como ausência de alterações farmacocinéticas.

#### **FLUVOXAMINA ► MEPERIDINA**

A fluvoxamina aumenta os níveis de meperidina, com maior risco de efeitos adversos e depressão respiratória. Ambos os fármacos aumentam os níveis de serotonina, podendo causar síndrome serotoninérgica.

#### **FLUVOXAMINA ► METADONA**

A fluvoxamina pode ocasionar aumento dos níveis de metadona. Ocorre maior risco de prolongamento do intervalo QT no ECG com a associação.

#### **FLUVOXAMINA ► METILFENIDATO**

O metilfenidato pode aumentar os níveis de fluvoxamina e seus efeitos colaterais. Porém, costuma ser usado na prática clínica como potencializador dos efeitos dos ISRSs no TDM. O uso dessa associação pode estar relacionado a uma rápida redução dos sintomas, independentemente da presença ou não de TDAH. Os efeitos se mantiveram ao longo do tempo, não havendo casos de abuso do metilfenidato.

#### **FLUVOXAMINA ► METOCLOPRAMIDA**

A associação aumenta o risco de síndrome serotoninérgica, SNM, distonias e ECEs. Há relato de distonia aguda quando do uso concomitante desses medicamentos. Deve-se ter cautela ao associá-los.

#### **FLUVOXAMINA ► MIRTAZAPINA**

Como ambas as substâncias elevam os níveis de serotonina, pode ocorrer aumento de efeitos adversos serotoninérgicos. A associação requer o ajuste das doses. Há relatos de síndrome serotoninérgica. Deve-se monitorar a administração combinada.

#### **FLUVOXAMINA ► MOCLOBEMIDA**

Não se deve utilizar essa combinação, pelo risco de síndrome serotoninérgica.

Ver também *Moclobemida ► Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

#### **FLUVOXAMINA ► NICOTINA**

Há redução significativa dos níveis séricos de fluvoxamina em tabagistas. Uma vez que a fluvoxamina, pelo menos em parte, é metabolizada pelo CYP 1A2, ela pode ser reduzida em até 23% nos seus níveis séricos como resultado do fumo, que induz o CYP 1A2.

#### **FLUVOXAMINA ► NIFEDIPINO**

A fluvoxamina pode aumentar os níveis e os efeitos adversos do nifedipino.

#### **FLUVOXAMINA ► OLANZAPINA**

A fluvoxamina afeta a degradação da olanzapina, aumentando sua concentração sérica. Deve ser realizado controle clínico rigoroso, que leve em consideração efeitos colaterais e possível intoxicação.

#### **FLUVOXAMINA ► OMEPRAZOL**

Mesmo subdoses de fluvoxamina podem causar inibição importante do metabolismo do omeprazol.

#### **FLUVOXAMINA ► OPIOIDES**

Ocorre aumento do risco de síndrome serotoninérgica com a associação, devendo-se monitorar.

#### **FLUVOXAMINA ► OXCARBAZEPINA**

Há aumento do risco de hiponatremia e SIADH com a combinação desses fármacos. Deve-se monitorar o sódio plasmático.

#### **FLUVOXAMINA ► PIMOZIDA**

A fluvoxamina causa aumento dos níveis séricos da pimozida. Ocorre risco de prolongamento do intervalo QT no ECG com a associação. Há relatos de caso da associação que referem redução dos sintomas de tricotilomania e de TOC associado a tiques ou a transtorno de Tourette, situações em que o uso isolado da fluvoxamina foi ineficaz. Porém, a associação é contraindicada.

#### **FLUVOXAMINA ► PIPOTIAZINA**

A fluvoxamina pode aumentar os níveis de pipotiazina e seus efeitos colaterais.

#### **FLUVOXAMINA ► PROMETAZINA**

Pode ocorrer aumento dos níveis de prometazina e de seus efeitos adversos, assim como aumento de sintomas adversos serotoninérgicos e SIADH. Sugere-se monitorar o

sódio plasmático.

#### **FLUVOXAMINA ► PROPRANOLOL**

Os níveis de propranolol podem ser aumentados pela fluvoxamina, sem maiores efeitos clínicos. Recomenda-se, contudo, iniciar com uma dose de propranolol menor que a habitual e realizar os aumentos de dose de forma mais lenta.

#### **FLUVOXAMINA ► QUETIAPINA**

Pode ocorrer aumento dos níveis de quetiapina, devendo-se monitorar seus efeitos adversos. Há maior risco de aumento do intervalo QT no ECG. Sugere-se evitar a combinação em pacientes com fatores de risco ou em uso concomitante de outros fármacos que prolonguem o intervalo QT.

#### **FLUVOXAMINA ► RAMELTEON**

A fluvoxamina é um potente inibidor de CYP 1A2, causando aumento das concentrações do ramelteon. A combinação é contraindicada.

#### **FLUVOXAMINA ► REBOXETINA**

A associação pode aumentar os níveis séricos de reboxetina.

#### **FLUVOXAMINA ► RILUZOL**

A associação entre riluzol e fluvoxamina pode aumentar as concentrações séricas de riluzol.

#### **FLUVOXAMINA ► RISPERIDONA**

Ocorre maior risco de sintomas adversos serotoninérgicos com a associação. Pode haver uma síndrome neurotóxica com essa associação, caracterizada por confusão, diaforese, diarreia, hiper-reflexia e mioclonia, progredindo para rigidez, febre e irresponsividade.

#### **FLUVOXAMINA ► RITONAVIR**

Com o uso combinado, pode ocorrer aumento nos níveis de ambos, com mais efeitos adversos.

#### **FLUVOXAMINA ► SIBUTRAMINA**

A fluvoxamina eleva os níveis de sibutramina, provocando aumento em sua concentração. Há maior risco de efeitos adversos serotoninérgicos e síndrome serotoninérgica com a associação.

### **FLUVOXAMINA ► SUMATRIPTANA**

Ambos os agentes aumentam os níveis de serotonina, potencializando os efeitos adversos serotoninérgicos.

### **FLUVOXAMINA ► TACRINA**

A fluvoxamina inibe o CYP 1A2 e pode aumentar os níveis séricos de tacrina.

### **FLUVOXAMINA ► TEOFILINA**

A fluvoxamina aumenta as concentrações séricas de teofilina. Foram relatados 2 casos de intoxicação por teofilina, com náuseas, vômitos, confusão, insônia, diminuição do apetite e adinamia em um homem de 70 anos e em um menino de 11 anos, provavelmente por inibição da enzima CYP 1A2, principal metabolizadora da teofilina. É recomendável a diminuição de até um terço da dose diária habitual de teofilina.

### **FLUVOXAMINA ► TIORIDAZINA**

Ocorre aumento dos níveis séricos de ambos os fármacos com a associação e aumento do risco de prolongamento do intervalo QT no ECG, assim como de sintomas adversos serotoninérgicos. Deve-se evitar a associação.

### **FLUVOXAMINA ► TRAMADOL**

Há risco maior de toxicidade, síndrome serotoninérgica, SNM e convulsões, devendo-se realizar a associação com cautela.

### **FLUVOXAMINA ► TRANILCIPROMINA**

O uso concomitante pode provocar síndrome serotoninérgica. A combinação é contraindicada.

Ver *Fluvoxamina* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

### **FLUVOXAMINA ► TRAZODONA**

A fluvoxamina aumenta os níveis séricos de trazodona, potencializando o risco de efeitos adversos e síndrome serotoninérgica.

### **FLUVOXAMINA ► TRIPTOFANO**

Ambos os fármacos aumentam os níveis de serotonina, podendo ocasionar maiores efeitos colaterais e síndrome serotoninérgica.

### **FLUVOXAMINA ► VARFARINA**

A fluvoxamina pode aumentar os níveis de varfarina, bem como o tempo de



protrombina. Deve-se avaliar regularmente o tempo de protrombina e fazer ajustes de dose.

#### **FLUVOXAMINA ► VENLAFAXINA**

A fluvoxamina pode elevar os níveis de venlafaxina. A associação aumenta o risco de sintomas adversos serotoninérgicos.

#### **FLUVOXAMINA ► VERAPAMIL**

A fluvoxamina pode aumentar os níveis séricos de verapamil, podendo causar hipotensão e bradicardia. Deve-se monitorar a associação.

#### **FLUVOXAMINA ► ZIPRASIDONA**

A fluvoxamina aumenta os níveis de ziprasidona. Há risco aumentado de prolongamento do intervalo QT no ECG e de sintomas adversos serotoninérgicos com a associação.

#### **FLUVOXAMINA ► ZOLPIDEM**

A fluvoxamina pode aumentar os níveis de zolpidem, potencializando seus efeitos adversos. Deve-se monitorar a associação.



# GABAPENTINA

A gabapentina apresenta baixo risco de interações medicamentosas. É eliminada exclusivamente por excreção renal, e não há evidência da ocorrência de metabolismo hepático em humanos.

## **GABAPENTINA ► ÁCIDO VALPROICO**

Ver *Ácido Valproico* ► *Gabapentina*.

## **GABAPENTINA ► ÁLCOOL**

Pode haver aumento dos efeitos depressores do SNC induzidos pelo álcool.

## **GABAPENTINA ► ANTIÁCIDOS**

O hidróxido de magnésio e o hidróxido de alumínio diminuem os níveis de gabapentina em 20% quando administrados concomitantemente a ela. Havendo um intervalo de 2 horas entre a administração da gabapentina e a do antiácido, a redução no nível plasmático da gabapentina é de apenas 5%.

## **GABAPENTINA ► ANTICONCEPCIONAIS ORAIS**

Não se observa alteração na farmacocinética da noretisterona e do etinilestradiol com o uso associado.

## **GABAPENTINA ► ANTIRRETROVIRAIS**

A gabapentina é uma boa alternativa para pacientes HIV-positivos com NPH, pois é segura na administração com antirretrovirais.

## **GABAPENTINA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Gabapentina*.

## **GABAPENTINA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Gabapentina*.

## **GABAPENTINA ► CIMETIDINA**

A cimetidina, na dose de 1.200 mg/dia, reduz em 10% a depuração da gabapentina. Parece não haver relevância clínica nessa redução. O efeito da gabapentina sobre a cimetidina ainda não foi avaliado.

#### **GABAPENTINA ► ELETROCONVULSOTERAPIA**

Ver *Eletroconvulsoterapia* ► *Gabapentina*.

#### **GABAPENTINA ► FENITOÍNA**

Pode haver um aumento da toxicidade de fenitoína induzido pela gabapentina. Entretanto, o fabricante refere não haver interações medicamentosas entre esses fármacos.

#### **GABAPENTINA ► MEFLOQUINA**

A mefloquina pode diminuir o efeito da gabapentina.

#### **GABAPENTINA ► MORFINA**

Gabapentina e morfina podem aumentar mutuamente seus níveis séricos, podendo haver soma de paraefeitos, em especial sobre o SNC e o sistema respiratório.

#### **GABAPENTINA ► MULTISTIX®**

Devido a leituras falso-positivas para proteínas urinárias em pacientes que usavam gabapentina, deve-se optar pelo procedimento mais específico de precipitação de ácido sulfossalicílico para detecção de proteínas urinárias.

#### **GABAPENTINA ► NAPROXENO**

A coadministração parece aumentar a absorção de gabapentina em 12 a 15%, mas não há relevância clínica. A gabapentina não interfere na farmacocinética do naproxeno.

#### **GABAPENTINA ► PARACETAMOL**

Os níveis de paracetamol podem ser diminuídos pela gabapentina.

#### **GABAPENTINA ► VARFARINA**

A gabapentina é excretada predominantemente pelos rins, e, portanto, não há propensão a interagir com a varfarina.



# GALANTAMINA

A galantamina é metabolizada pelas enzimas do CYP P450, glicuronizada e excretada inalterada na urina. Os CYP 2D6 e 3A4 são os principais envolvidos em seu metabolismo.

## **GALANTAMINA ► AMANTADINA**

A interação pode diminuir a eficácia da amantadina.

## **GALANTAMINA ► AMITRIPTILINA**

A amitriptilina provoca diminuição no *clearance* da galantamina e aumento de seus níveis séricos.

## **GALANTAMINA ► ANTICOLINÉRGICOS**

É possível que haja um efeito antagonista entre os fármacos com a associação.

## **GALANTAMINA ► ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES**

A associação de galantamina com AINEs pode aumentar o risco de sangramento gastrointestinal.

## **GALANTAMINA ► ATAZANAVIR**

Sugere-se ter cautela com a associação, pois a interação pode aumentar o risco de efeitos colinérgicos.

## **GALANTAMINA ► BETABLOQUEADORES**

Deve-se ter cautela com o uso concomitante de galantamina com  $\beta$ -bloqueadores, pois pode ocorrer alteração na condução cardíaca e aumento do risco de bradicardia, de bloqueio AV e de broncoespasmo.

## **GALANTAMINA ► BETANECOL**

O uso concomitante de inibidores da colinesterase e drogas colinomiméticas, como betanecol, deve ser evitado, pois pode resultar em hiperestimulação colinérgica, com risco de crise colinérgica decorrente do efeito aditivo das drogas.

#### **GALANTAMINA ► BUPROPIONA**

A associação pode aumentar os níveis de galantamina, o risco de efeitos adversos colinérgicos e o risco de convulsões.

#### **GALANTAMINA ► CETOCONAZOL**

O cetoconazol provoca aumento da biodisponibilidade da galantamina.

#### **GALANTAMINA ► CICLOBENZAPRINA**

A associação pode diminuir a eficácia da galantamina.

#### **GALANTAMINA ► CIMETIDINA**

A cimetidina provoca aumento da biodisponibilidade da galantamina.

#### **GALANTAMINA ► CITALOPRAM**

Ver *Citalopram* ► *Galantamina*.

#### **GALANTAMINA ► CITRATO DE MAGNÉSIO**

A associação pode elevar o risco de convulsões.

#### **GALANTAMINA ► CLORANFENICOL**

A associação pode aumentar os níveis de galantamina e o risco de efeitos adversos colinérgicos.

#### **GALANTAMINA ► CLORPROMAZINA**

A associação pode aumentar os níveis de galantamina e o risco de efeitos adversos colinérgicos.

#### **GALANTAMINA ► CLOZAPINA**

A associação pode reduzir os efeitos da galantamina e aumentar o risco de convulsões.

#### **GALANTAMINA ► COLINÉRGICOS**

Ocorre potencial soma de efeitos com a associação. Deve-se estar atento para o risco de efeitos hipercolinérgicos centrais (excitação, agitação) ou periféricos (bradicardia, perda de consciência, problemas digestivos).

#### **GALANTAMINA ► DIPIRIDAMOL**

A associação pode diminuir a eficácia da galantamina.

### **GALANTAMINA ► ENFLURANO**

A associação pode diminuir o efeito bloqueador muscular do anestésico inalado, diminuindo sua eficácia.

### **GALANTAMINA ► ERITROMICINA**

A eritromicina provoca aumento da biodisponibilidade da galantamina.

### **GALANTAMINA ► ESCITALOPRAM**

Ver *Escitalopram* ► *Galantamina*.

### **GALANTAMINA ► FLUOXETINA**

Ver *Fluoxetina* ► *Galantamina*.

### **GALANTAMINA ► FLUVOXAMINA**

Ver *Fluvoxamina* ► *Galantamina*.

### **GALANTAMINA ► HALOPERIDOL**

A associação pode aumentar os níveis de galantamina e o risco de efeitos adversos colinérgicos.

### **GALANTAMINA ► INIBIDORES DA COLINESTERASE**

Ver *Galantamina* ► *Colinérgicos*.

### **GALANTAMINA ► PAROXETINA**

A paroxetina provoca aumento da biodisponibilidade da galantamina, aumentando seus níveis séricos e o risco de efeitos adversos colinérgicos.

### **GALANTAMINA ► PILOCARPINA**

O uso concomitante de inibidores da colinesterase e drogas colinomiméticas, como pilocarpina, deve ser evitado, pois pode resultar em hiperestimulação colinérgica, com risco de uma crise colinérgica em decorrência do efeito aditivo das drogas.

### **GALANTAMINA ► QUINIDINA**

A quinidina provoca diminuição no *clearance* da galantamina, aumentando seus níveis séricos e o risco de efeitos adversos colinérgicos.

### **GALANTAMINA ► RISPERIDONA**

A biodisponibilidade da galantamina não foi alterada pela administração de

risperidona, e nenhuma diferença na incidência ou na gravidade de efeitos adversos foi constatada no tratamento combinado.

#### **GALANTAMINA ► RIVASTIGMINA**

A associação pode resultar em hiperestimulação colinérgica, com risco de crise colinérgica por efeito aditivo das drogas.

#### **GALANTAMINA ► SUCCINILCOLINA**

O uso concomitante de inibidores da colinesterase com succinilcolina deve ser evitado, pois pode resultar em hiperestimulação colinérgica, com risco de crise colinérgica decorrente do efeito aditivo das drogas. Pode haver resposta exagerada de relaxantes musculares do tipo succinilcolina durante a cirurgia.

#### **GALANTAMINA ► TOPIRAMATO**

O topiramato diminui os níveis séricos de galantamina pela interferência no CYP 3A4.

#### **GALANTAMINA ► TRIEXIFENIDIL**

A associação pode diminuir a eficácia da galantamina.

#### **GALANTAMINA ► VARFARINA**

A interação farmacocinética é improvável.



# GUANFACINA

A guanfacina é metabolizada, principalmente, pela CYP 3A4, e suas concentrações plasmáticas podem ser afetadas de forma significativa por inibidores ou indutores CYP 3A4/5. Drogas que são potentes agonistas dos receptores 5-HT<sub>2B</sub> (bromocriptina, cabergolina, di-hidroergocriptina, lisurida, pergolida) e que apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de fibrose (p. ex. cardíaca, pulmonar) não devem ser usadas durante o tratamento com guanfacina, uma vez que o risco de complicações fibróticas não foi especificamente estudado.

## **GUANFACINA ► ÁCIDO VALPROICO**

Ver *Ácido Valproico* ► *Guanfacina*.

## **GUANFACINA ► ALIMENTOS**

A guanfacina tem sua farmacocinética afetada pela ingestão de alimentos ricos em gordura (aumento na concentração plasmática máxima e na biodisponibilidade). Alimentos inibidores fortes do CYP 3A4/5 (como *grapefruit*) podem alterar as concentrações séricas da guanfacina.

## **GUANFACINA ► ANTIBIÓTICOS**

Devido à inibição do CYP 3A4/5, ajuste de dose de guanfacina é recomendado quando administrada de forma concomitante com alguns antibióticos (claritromicina, telitromicina).

## **GUANFACINA ► ANTIFÚNGICOS AZÓLICOS**

Devido à inibição do CYP 3A4/5, ajuste de dose de guanfacina pode ser necessário com alguns antifúngicos (cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol).

## **GUANFACINA ► ANTI-HIPERTENSIVOS**

É recomendado cuidado ao administrar guanfacina concomitantemente com medicamentos anti-hipertensivos, devido ao potencial de efeitos farmacodinâmicos aditivos, tais como hipotensão e síncope.



### **GUANFACINA ► ANTIRRETROVIRAIS**

Ajuste da dose de guanfacina é recomendado com o uso concomitante de inibidores fortes do CYP 3A4/5, tais como boceprevir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, saquinavir e telaprevir.

### **GUANFACINA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Guanfacina*.

### **GUANFACINA ► DEPRESSORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

É recomendado cuidado ao administrar guanfacina concomitantemente com depressores do SNC (álcool, sedativos, hipnóticos, BZDs, barbitúricos e APs), devido ao potencial de efeitos aditivos farmacodinâmicos, tais como sedação e sonolência.

### **GUANFACINA ► ERVA-DE-SÃO-JOÃO (HIPÉRICO)**

Devido à forte indução do CYP 3A4, o ajuste de dose de guanfacina é recomendado com o uso concomitante de erva-de-São-João.

### **GUANFACINA ► FÁRMACOS QUE CAUSAM BRADICARDIA**

Não se recomenda o uso concomitante de guanfacina com outros medicamentos que causem redução da frequência cardíaca, tais como antiarrítmicos,  $\beta$ -bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos, inibidores da colinesterase e moduladores de receptores de esfingosina-1-fosfato.

### **GUANFACINA ► FÁRMACOS QUE PROLONGAM O INTERVALO QT**

Aumento do intervalo QT no ECG tem sido observado em pacientes com idades entre 6 e 17 anos com TDAH recebendo doses terapêuticas de guanfacina. Seu uso concomitante com drogas que causem prolongamento do intervalo QT não costuma ser recomendado, tais como antiarrítmicos, APs, antidepressivos, opioides, antibióticos macrolídeos, quinolonas, antimaláricos, antifúngicos, domperidona, antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub>, inibidores da tirosina-quinase, agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos.

### **GUANFACINA ► FENITOÍNA**

Devido à indução do CYP 3A4, ajuste da dose de guanfacina é recomendado.

### **GUANFACINA ► LISDEXANFETAMINA**

A administração de guanfacina (4 mg) em combinação com lisdexanfetamina (50 mg) induziu um aumento de 19% nas concentrações plasmáticas máximas de guanfacina. Não se espera que essa pequena alteração seja clinicamente significativa. Nenhum

efeito sobre a exposição de lisdexanfetamina foi observado. Não são necessários ajustes de dose.

#### **GUANFACINA ► METILFENIDATO**

Ainda que a combinação seja por vezes utilizada no tratamento de TDAH, há poucos estudos sobre a interação. Não foram encontradas interações farmacocinéticas significativas, porém a efetividade anti-hipertensiva da guanfacina pode ser diminuída.

#### **GUANFACINA ► RIFAMPICINA**

Devido à indução do CYP 3A4, ajuste da dose de guanfacina é recomendado.



# HALOPERIDOL

O haloperidol é metabolizado principalmente pela CYP 3A4 e pela CYP 2D6.

## **HALOPERIDOL ► ÁCIDO VALPROICO**

Ver *Ácido Valproico* ► *Haloperidol*.

## **HALOPERIDOL ► ÁLCOOL**

Ocorre aumento dos efeitos depressores sobre o SNC com a associação. Pode ocorrer piora da concentração, da coordenação e do juízo crítico, bem como tonturas, letargia, hipotensão e depressão respiratória. O risco é maior em pessoas com asma, disfunção respiratória e infecções respiratórias. Além do mais, o álcool interfere no metabolismo dos APs. Pode haver, ainda, aumento dos ECEs e hepatotoxicidade.

## **HALOPERIDOL ► AMIODARONA**

Deve-se evitar o uso concomitante, em função do risco de arritmias ventriculares.

## **HALOPERIDOL ► ANFETAMINAS**

O efeito neuroléptico das fenotiazinas pode ser antagonizado pelas anfetaminas. O haloperidol, por sua vez, pode ser usado para tratar a psicose induzida por anfetaminas.

## **HALOPERIDOL ► ANTIÁCIDOS**

Os antiácidos, possivelmente, reduzem os níveis séricos do haloperidol. Esse problema pode ser minimizado separando-se as doses em algumas horas.

## **HALOPERIDOL ► ANTICOLINÉRGICOS**

Os anticolinérgicos podem aumentar os efeitos tóxicos do haloperidol.

## **HALOPERIDOL ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

O haloperidol aumenta os níveis dos ADTs (desipramina, nortriptilina e imipramina).

## **HALOPERIDOL ► ATOMOXETINA**

Ver *Atomoxetina* ► *Haloperidol*.

### **HALOPERIDOL ► BUPROPIONA**

Ver *Bupropiona* ► *Haloperidol*.

### **HALOPERIDOL ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Haloperidol*.

### **HALOPERIDOL ► CIPROFLOXACINO**

Pode haver potencialização do efeito de prolongamento do intervalo QT no ECG com a combinação.

### **HALOPERIDOL ► CITALOPRAM**

Ver *Citalopram* ► *Haloperidol*.

### **HALOPERIDOL ► CLONIDINA**

Ver *Clonidina* ► *Haloperidol*.

### **HALOPERIDOL ► CLORPROMAZINA**

Ver *Clorpromazina* ► *Haloperidol*.

### **HALOPERIDOL ► CLOZAPINA**

Ver *Clozapina* ► *Haloperidol*.

### **HALOPERIDOL ► COCAÍNA**

O haloperidol pode moderar os efeitos estimulantes da cocaína.

### **HALOPERIDOL ► CODEÍNA**

O haloperidol pode diminuir o efeito analgésico da codeína ao diminuir a conversão de codeína em morfina.

### **HALOPERIDOL ► DULOXETINA**

Ver *Duloxetina* ► *Haloperidol*.

### **HALOPERIDOL ► ESCITALOPRAM**

Ver *Escitalopram* ► *Haloperidol*.

### **HALOPERIDOL ► FENTOÍNA**

Pode haver uma redução dos níveis do haloperidol e da eficácia do tratamento.

### **HALOPERIDOL ► FENOBARBITAL**

O fenobarbital pode diminuir os níveis plasmáticos do haloperidol. Deve-se ter atenção para o fato de que há relatos de morte após administração IM concomitante de haloperidol e fenobarbital.

### **HALOPERIDOL ► FLUOXETINA**

Ver *Fluoxetina* ► *Haloperidol*.

### **HALOPERIDOL ► FLUVOXAMINA**

Ver *Fluvoxamina* ► *Haloperidol*.

### **HALOPERIDOL ► GALANTAMINA**

Ver *Galantamina* ► *Haloperidol*.

### **HALOPERIDOL ► GUANETIDINA**

O haloperidol diminui os efeitos anti-hipertensivos da guanetidina, pois impede sua captação pelo neurônio, interferindo no alcance de seus sítios de ação. Deve ser evitada tal associação.

### **HALOPERIDOL ► INDOMETACINA**

Há relatos de *delirium* e tonturas com a combinação.

### **HALOPERIDOL ► LEVOMILNACIPRANO**

Há aumento do risco de hiponatremia e SIADH com a combinação.

### **HALOPERIDOL ► LÍTIO**

Pode haver aumento dos ECEs e do risco de neurotoxicidade.

### **HALOPERIDOL ► METILDOPA**

Foram relatados 3 casos de pseudodemência com o uso de haloperidol e metildopa. Há também maior risco de ECEs e hipotensão postural com a combinação.

### **HALOPERIDOL ► NICOTINA**

Pode haver diminuição dos sintomas comportamentais com o uso combinado de nicotina transdérmica e haloperidol em pacientes com transtorno de Tourette. Em pacientes com esquizofrenia, o uso de adesivos de nicotina diminuiu os efeitos adversos do haloperidol sobre a memória e sobre o tempo de reações complexas. Fumantes apresentam diminuição dos níveis séricos de haloperidol.

### **HALOPERIDOL ► OLANZAPINA**

A associação aumenta o risco de parkinsonismo secundário.

### **HALOPERIDOL ► PAROXETINA**

Pode ocorrer aumento nos níveis séricos de haloperidol com a combinação.

### **HALOPERIDOL ► PROMETAZINA**

Uma dose de prometazina 150 mg/dia aumenta os níveis séricos de haloperidol, pela inibição do CYP 2D6.

### **HALOPERIDOL ► PROPRANOLOL**

Há relatos de hipotensão e parada cardíaca com o uso concomitante de haloperidol e propranolol. Propranolol em altas doses pode ser usado associado a neurolépticos em pacientes com esquizofrenia, violentos e agressivos, resistentes à terapêutica habitual.

### **HALOPERIDOL ► QUETIAPINA**

Ocorre maior risco de depressão do SNC, prolongamento do intervalo QT no ECG, arritmias e alteração psicomotora com a associação.

### **HALOPERIDOL ► QUINIDINA**

A quinidina pode aumentar a concentração sérica de haloperidol.

### **HALOPERIDOL ► RIFAMPICINA**

A rifampicina pode reduzir os níveis séricos de haloperidol.

### **HALOPERIDOL ► RISPERIDONA**

Pode ocorrer aumento dos níveis séricos da risperidona, desencadeando ECEs, com perda de suas características de APA.

### **HALOPERIDOL ► SERTRALINA**

Pode haver aumento nos níveis séricos de haloperidol e de sertralina com a associação.

### **HALOPERIDOL ► TAMOXIFENO**

A associação pode reduzir os níveis de metabólitos ativos do tamoxifeno. Também ocorre maior risco de prolongamento do intervalo QT no ECG e arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes*, e morte súbita. É preciso monitorar a associação.

#### **HALOPERIDOL ► TIORIDAZINA**

O haloperidol pode diminuir o metabolismo da tioridazina e aumentar os efeitos de prolongamento do intervalo QT no ECG.

#### **HALOPERIDOL ► TOPIRAMATO**

A farmacocinética do haloperidol parece não ser afetada pelo uso associado de topiramato.

#### **HALOPERIDOL ► TRAMADOL**

Recomenda-se evitar a combinação, devido ao risco aumentado de convulsões.

#### **HALOPERIDOL ► VARDENAFILA**

A combinação pode elevar os níveis plasmáticos de vardenafila, aumentando o risco de efeitos adversos. Pode também potencializar o risco de prolongamento do intervalo QT e de arritmias cardíacas. Deve-se evitar a associação, se possível.

#### **HALOPERIDOL ► VENLAFAXINA**

A combinação pode elevar as concentrações séricas do haloperidol. Recomenda-se cautela com a associação, pois ambas as medicações podem prolongar o intervalo QT.

#### **HALOPERIDOL ► VILAZODONA**

A associação pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, SNM, SIADH e hiponatremia.

#### **HALOPERIDOL ► ZIPRASIDONA**

O haloperidol pode aumentar os efeitos de prolongamento do intervalo QT no ECG da ziprasidona.

#### **HALOPERIDOL ► ZOLPIDEM**

A farmacocinética do zolpidem não é alterada pelo uso de haloperidol. Deve-se considerar o risco de depressão do SNC.



# HIDRATO DE CLORAL

É preciso estar atento à soma de efeitos sobre o SNC quando o hidrato de cloral é associado a outros medicamentos que também tenham possibilidades depressoras sobre ele.

## **HIDRATO DE CLORAL ► ÁLCOOL**

Ocorre potencialização dos efeitos depressores do SNC com o uso simultâneo dessas substâncias. Além disso, pacientes em uso de hidrato de cloral que ingerem álcool podem ter uma reação generalizada de vasodilatação, com taquicardia, palpitações, rubor facial e disforia.

## **HIDRATO DE CLORAL ► FUROSEMIDA**

Uma reação caracterizada por sudorese, rubor facial, alteração da PA (incluindo hipertensão) e desconforto foi relatada em pacientes infartados que utilizaram furosemida IV menos de 24 horas após uma dose de hidrato de cloral. Dessa forma, recomenda-se evitar a associação, utilizando outro tipo de sedativos em pacientes que possam necessitar de furosemida IV.

## **HIDRATO DE CLORAL ► VARFARINA**

Alguns estudos mostram que o hidrato de cloral pode causar potencialização transitória da hipoprotrombinemia resultante da varfarina. Além disso, seu metabólito pode deslocar a varfarina das proteínas plasmáticas, com aumento dos níveis livres no plasma. Dessa forma, recomenda-se o uso de hipnóticos alternativos em pacientes que estejam sob anticoagulação.





# HIDROXIZINA

A hidroxizina é metabolizada pelo CYP P450, sendo um fraco inibidor da enzima CYP 2D6.

## **HIDROXIZINA ► ÁLCOOL**

A hidroxizina pode ter seu efeito sedativo potencializado pelo álcool.

## **HIDROXIZINA ► ANTICOLINÉRGICOS**

Pode haver aumento dos efeitos anticolinérgicos com a combinação.

## **HIDROXIZINA ► ARIPIPAZOL**

Ver *Aripiprazol* ► *Hidroxizina*.

## **HIDROXIZINA ► CETAMINA**

Ver *Cetamina* ► *Hidroxizina*.

## **HIDROXIZINA ► DROPERIDOL**

Pode haver potencialização dos efeitos sedativos com a combinação. Sugere-se usar uma dose menor de droperidol.

## **HIDROXIZINA ► ERVAS DE AÇÃO CENTRAL**

Pode ocorrer aumento dos efeitos sedativos quando a hidroxizina é administrada concomitantemente com agentes fitoterápicos como erva-de-São-João ou com extrato de *kava-kava*.

## **HIDROXIZINA ► FENOBARBITAL**

Pode haver potencialização dos efeitos sedativos com a combinação. Sugere-se usar uma dose menor de fenobarbital (ou outros barbitúricos).

## **HIDROXIZINA ► INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE**

A combinação pode diminuir os efeitos terapêuticos dos inibidores da acetilcolinesterase e os efeitos anticolinérgicos da hidroxizina.

### **HIDROXIZINA ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

Pode haver aumento do efeito sedativo com a associação. Os IMAOs podem prolongar o efeito anticolinérgico da hidroxizina por mecanismo desconhecido.

### **HIDROXIZINA ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

Pode haver diminuição da capacidade psicomotora com a combinação.

### **HIDROXIZINA ► MIRTAZAPINA**

Pode haver potencialização do efeito sedativo, já que ambas as drogas têm efeito anti-histamínico.

### **HIDROXIZINA ► OPIOIDES**

A combinação aumenta o risco de constipação e retenção urinária. Pode também haver aumento do efeito sedativo. Sugere-se iniciar com doses menores quando o opioide for meperidina, hidrocodona ou buprenorfina.

### **HIDROXIZINA ► ZOLPIDEM**

Pode haver potencialização do efeito sedativo, com necessidade de redução da dose do zolpidem.



# LAMOTRIGINA

O metabolismo da lamotrigina é, basicamente, hepático e ocorre por glicuronidação. Pode induzir o próprio metabolismo quando utilizada em monoterapia.

## **LAMOTRIGINA ► ÁCIDO VALPROICO**

Ver *Ácido Valproico* ► *Lamotrigina*.

## **LAMOTRIGINA ► ÁLCOOL**

Pode haver aumento do efeito depressor do SNC causado pelo álcool.

## **LAMOTRIGINA ► ANTICONCEPCIONAIS ORAIS**

Os ACOs contendo estrógeno podem diminuir o nível sérico da lamotrigina pela indução da via de glicuronidação hepática. Pode ocorrer aumento do nível sérico durante a pausa do anticoncepcional. Já os contraceptivos à base de progesterona podem ter suas concentrações reduzidas pela lamotrigina.

## **LAMOTRIGINA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Lamotrigina*.

## **LAMOTRIGINA ► BUPROPIONA**

Ver *Bupropiona* ► *Lamotrigina*.

## **LAMOTRIGINA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Lamotrigina*.

## **LAMOTRIGINA ► CETOROLACO**

O cetorolaco pode diminuir o efeito anticonvulsivante da lamotrigina.

## **LAMOTRIGINA ► CITALOPRAM**

Ver *Citalopram* ► *Lamotrigina*.

## **LAMOTRIGINA ► CLORPROMAZINA**

Ver *Clorpromazina* ► *Lamotrigina*.

#### **LAMOTRIGINA ► CLOZAPINA**

A adição de lamotrigina em pacientes em uso de clozapina pode provocar um aumento significativo no nível sérico deste último medicamento.

#### **LAMOTRIGINA ► DESMOPRESSINA**

A lamotrigina pode aumentar os efeitos colaterais ou tóxicos da desmopressina.

#### **LAMOTRIGINA ► ELETROCONVULSOTERAPIA**

Ver *Eletroconvulsoterapia* ► *Lamotrigina*.

#### **LAMOTRIGINA ► ERVAS DE AÇÃO CENTRAL**

A associação de hipérico com lamotrigina pode reduzir os níveis séricos da lamotrigina, assim como a associação entre *Ginkgo biloba* e esse anticonvulsivante pode reduzir a eficácia da lamotrigina.

#### **LAMOTRIGINA ► ESCITALOPRAM**

Ver *Escitalopram* ► *Lamotrigina*.

#### **LAMOTRIGINA ► FENELZINA**

Ver *Fenelzina* ► *Lamotrigina*.

#### **LAMOTRIGINA ► FENITOÍNA**

A fenitoína diminui a meia-vida da lamotrigina pela metade, devido à indução enzimática. Há o relato de 3 casos que desenvolveram coreia após a utilização de lamotrigina e fenitoína.

#### **LAMOTRIGINA ► FENOBARBITAL**

O fenobarbital induz o metabolismo da lamotrigina, diminuindo seu nível sérico.

#### **LAMOTRIGINA ► FLUOXETINA**

Ver *Fluoxetina* ► *Lamotrigina*.

#### **LAMOTRIGINA ► FLUVOXAMINA**

Ver *Fluvoxamina* ► *Lamotrigina*.

#### **LAMOTRIGINA ► LÍTIO**

A lamotrigina não influencia a farmacocinética do lítio.

#### **LAMOTRIGINA ► MEFLOQUINA**

A mefloquina diminui o nível sérico de lamotrigina.

#### **LAMOTRIGINA ► METFORMINA**

A lamotrigina pode aumentar a concentração sérica de metformina.

#### **LAMOTRIGINA ► METSUXIMIDA**

A metsuximida diminui o nível sérico de lamotrigina. Ainda que a coadministração seja terapêutica em alguns casos, ajuste de dose da lamotrigina pode ser necessário.

#### **LAMOTRIGINA ► OLANZAPINA**

A lamotrigina pode aumentar o efeito sedativo da olanzapina.

#### **LAMOTRIGINA ► OXCARBAZEPINA**

A oxcarbazepina pode reduzir os níveis de lamotrigina entre 15 e 75%. Esta, por sua vez, aumenta os níveis do metabólito ativo da oxcarbazepina.

#### **LAMOTRIGINA ► PRIMIDONA**

A primidona induz o metabolismo hepático da lamotrigina, diminuindo seus níveis séricos.

#### **LAMOTRIGINA ► QUETIAPINA**

A lamotrigina pode reduzir os níveis plasmáticos de quetiapina.

#### **LAMOTRIGINA ► RIFAMPICINA**

A rifampicina pode induzir o metabolismo da lamotrigina por meio do CYP P450. O uso concomitante é capaz de diminuir os níveis séricos e os efeitos da lamotrigina. Pode haver necessidade de ajuste de dose desta.

#### **LAMOTRIGINA ► RISPERIDONA**

Experiências *in vitro* não demonstraram interações entre esses fármacos.

#### **LAMOTRIGINA ► RITONAVIR**

O ritonavir pode diminuir a concentração sérica da lamotrigina.

#### **LAMOTRIGINA ► SERTRALINA**

Os níveis séricos de lamotrigina podem aumentar quando utilizada juntamente com sertralina.

#### **LAMOTRIGINA ► SULFAMETOXAZOL/TRIMETOPRIMA**

A associação pode aumentar o risco de discrasias sanguíneas.

#### **LAMOTRIGINA ► TOPIRAMATO**

Existem estudos com animais e relatos de caso esporádicos que sustentam a eficácia dessa associação no tratamento da epilepsia de difícil controle.

#### **LAMOTRIGINA ► ZOLPIDEM**

Ocorre aumento dos efeitos depressores sobre o SNC de ambas as substâncias e, conseqüentemente, da sedação.



# LEVOMEPRMAZINA

A levomepromazina é um forte inibidor do CYP 2D6.

## **LEVOMEPRMAZINA ► ÁCIDO VALPROICO**

Ver *Ácido Valproico* ► *Levomepromazina*.

## **LEVOMEPRMAZINA ► ÁLCOOL**

Ocorre potencialização da toxicidade, da depressão do SNC e dos ECEs com o uso associado.

## **LEVOMEPRMAZINA ► ANESTÉSICOS GERAIS**

Pacientes submetidos a tratamento prolongado com levomepromazina requerem doses menores de anestésicos.

## **LEVOMEPRMAZINA ► ANFETAMINAS**

As anfetaminas podem reduzir a eficácia do neuroléptico, e este, por sua vez, o efeito estimulante das anfetaminas.

## **LEVOMEPRMAZINA ► ANTICOLINÉRGICOS**

Por diminuírem o nível plasmático da levomepromazina, os anticolinérgicos terminam por diminuir seu efeito.

## **LEVOMEPRMAZINA ► ANTICONVULSIVANTES**

Ocorre aumento recíproco nos níveis plasmáticos das substâncias na associação de levomepromazina com carbamazepina, AVP, fenobarbital e fenitoína.

## **LEVOMEPRMAZINA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Levomepromazina*.

## **LEVOMEPRMAZINA ► ANTI-HIPERTENSIVOS**

Por se tratar de uma combinação de fármacos hipotensores, deve-se estar atento às doses, especialmente nas populações idosas, com maior risco de quedas e fraturas.

## **LEVOMEPRMAZINA ► ANTI-HISTAMÍNICOS H<sub>1</sub>**

Os anti-histamínicos potencializam os efeitos sedativos da levomepromazina.

## **LEVOMEPRMAZINA ► ANTIPSICÓTICOS**

A associação com outros APs pode aumentar o risco de ECEs, SNM, sedação e prolongamento do intervalo QT no ECG.

## **LEVOMEPRMAZINA ► ANTITIREOIDIANOS**

O uso combinado de propiltiouracila ou metimazol com levomepromazina aumenta o risco de agranulocitose.

## **LEVOMEPRMAZINA ► ARIPIPAZOL**

Ver *Aripiprazol* ► *Levomepromazina*.

## **LEVOMEPRMAZINA ► ATOMOXETINA**

Ver *Atomoxetina* ► *Levomepromazina*.

## **LEVOMEPRMAZINA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Levomepromazina*.

## **LEVOMEPRMAZINA ► BETABLOQUEADORES**

Os APs de baixa potência aumentam os efeitos hipotensores dos  $\beta$ -bloqueadores por sinergismo. Aconselha-se monitoração.

## **LEVOMEPRMAZINA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Levomepromazina*.

## **LEVOMEPRMAZINA ► CITALOPRAM**

Ver *Citalopram* ► *Levomepromazina*.

## **LEVOMEPRMAZINA ► CLONIDINA**

Ver *Clonidina* ► *Levomepromazina*.

## **LEVOMEPRMAZINA ► CODEÍNA**

A levomepromazina pode diminuir o efeito da codeína por inibição do CYP 2D6.

## **LEVOMEPRMAZINA ► FENITOÍNA**

Ver *Levomepromazina* ► *Anticonvulsivantes*.



### **LEVOMEPRMAZINA ► FENOBARBITAL**

Ver *Levomepromazina* ► *Anticonvulsivantes*.

### **LEVOMEPRMAZINA ► FLUOXETINA**

Ver *Fluoxetina* ► *Levomepromazina*.

### **LEVOMEPRMAZINA ► FLUVOXAMINA**

Ver *Fluvoxamina* ► *Levomepromazina*.

### **LEVOMEPRMAZINA ► HIPOGLICEMIANTE ORAIS**

A associação pode dificultar o controle do diabetes.

### **LEVOMEPRMAZINA ► LEVODOPA**

As respostas antiparkinsonianas da levodopa podem ser afetadas pela levomepromazina, ao bloquear os receptores cerebrais dopaminérgicos.

### **LEVOMEPRMAZINA ► LÍTIO**

O lítio diminui a absorção das fenotiazinas.

### **LEVOMEPRMAZINA ► METOCLOPRAMIDA**

A associação com metoclopramida pode aumentar o risco de ECEs e SNM.

### **LEVOMEPRMAZINA ► MOCLOBEMIDA**

A combinação é contraindicada, em função do grande aumento promovido na toxicidade da levomepromazina.

### **LEVOMEPRMAZINA ► OPIOIDES**

A associação aumenta o risco de efeitos hipotensores, depressão respiratória e do SNC. Recomenda-se cuidado com a frequência respiratória e a PA, diminuindo-se a dose de um ou de ambos os fármacos ou mesmo suspendendo-os se houver alterações.

### **LEVOMEPRMAZINA ► PAROXETINA**

Os ISRSs podem inibir o metabolismo dos neurolépticos fenotiazínicos, em especial pela via do CYP 2D6. Isso pode ocasionar aumento da toxicidade dos APs.

### **LEVOMEPRMAZINA ► PROVA DE GONADOTROFINA CORIÔNICA NA URINA (TESTE DE GRAVIDEZ)**

A levomepromazina pode produzir falso-positivos nesse exame. Recomenda-se realizar

o teste e, só então, iniciar o uso do fármaco.

#### **LEVOMEPROMAZINA ► SELEGILINA**

A combinação é contraindicada, em função do grande aumento promovido na toxicidade da levomepromazina.

#### **LEVOMEPROMAZINA ► TRANILCIPROMINA**

Existem relatos de aumento fatal da toxicidade. A associação é contraindicada.



# LEVOMILNACIPRANO

O levomilnaciprano é um substrato do CYP 3A4, e é necessário ajuste de dose quando esse fármaco for administrado com inibidores potentes do CYP 3A4.

## **LEVOMILNACIPRANO ► ÁCIDO ACETILSALICÍLICO**

O levomilnaciprano potencializa o efeito antiagregante plaquetário do AAS, levando a maior incidência de sangramentos.

## **LEVOMILNACIPRANO ► ÁCIDO VALPROICO**

Ver *Ácido Valproico ► Levomilnaciprano*.

## **LEVOMILNACIPRANO ► ÁLCOOL**

O uso de álcool com levomilnaciprano de liberação prolongada acelera a liberação do fármaco.

## **LEVOMILNACIPRANO ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos ► Levomilnaciprano*.

## **LEVOMILNACIPRANO ► ANTI-INFLAMATÓRIOS**

O levomilnaciprano potencializa o efeito antiagregante plaquetário. Há aumento do risco de SIADH e hiponatremia.

## **LEVOMILNACIPRANO ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina ► Levomilnaciprano*.

## **LEVOMILNACIPRANO ► CETOCONAZOL**

O cetoconazol aumenta os níveis séricos de levomilnaciprano. A dose máxima desta para o uso combinado é de 80 mg/dia.

## **LEVOMILNACIPRANO ► CLARITROMICINA**

A claritromicina aumenta os níveis séricos de levomilnaciprano. A dose máxima desta para o uso combinado é de 80 mg/dia.

#### **LEVOMILNACIPRANO ► CLORANFENICOL**

O cloranfenicol aumenta os níveis séricos de levomilnaciprano. A dose máxima desta para o uso combinado é de 80 mg/dia.

#### **LEVOMILNACIPRANO ► CLOZAPINA**

Há aumento do risco de hiponatremia e SIADH com a combinação.

#### **LEVOMILNACIPRANO ► FENOTIAZINAS**

Há aumento do risco de hiponatremia e SIADH com a combinação.

#### **LEVOMILNACIPRANO ► HALOPERIDOL**

Ver *Haloperidol* ► *Levomilnaciprano*.

#### **LEVOMILNACIPRANO ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

O levomilnaciprano é contraindicado até 14 dias depois da retirada do IMAO, e este é contraindicado até 7 dias após a retirada do levomilnaciprano, por risco de síndrome serotoninérgica.

#### **LEVOMILNACIPRANO ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

Há aumento do risco de síndrome serotoninérgica, hiponatremia e SIADH com a combinação.

#### **LEVOMILNACIPRANO ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E NORADRENALINA**

Há aumento do risco de síndrome serotoninérgica, hiponatremia e SIADH com a combinação.

#### **LEVOMILNACIPRANO ► MIRTAZAPINA**

Há aumento do risco de síndrome serotoninérgica com a associação.

#### **LEVOMILNACIPRANO ► PROMETAZINA**

Há aumento do risco de hiponatremia e SIADH com a combinação.

#### **LEVOMILNACIPRANO ► TRAZODONA**

Ocorre aumento do risco de síndrome serotoninérgica, hiponatremia, SIADH e sangramentos com a associação.

## **LEVOMILNACIPRANO ► VARFARINA**

A combinação pode elevar o INR e o risco de sangramento.



# LISDEXANFETAMINA

A lisdexanfetamina parece ter pouco efeito sobre o sistema CYP P450, de modo a exibir um baixo potencial para interação com outros fármacos.

## **LISDEXANFETAMINA ► AGENTES ACIDIFICANTES DA URINA**

Agentes acidificantes da urina (como cloreto de amônia e fosfato de sódio) podem diminuir os níveis séricos de lisdexanfetamina ao aumentarem sua excreção urinária.

## **LISDEXANFETAMINA ► AGENTES ALCALINIZANTES DA URINA**

Agentes alcalinizantes da urina (como acetazolamida e alguns tiazídicos) podem aumentar os níveis da lisdexanfetamina ao diminuírem sua excreção urinária.

## **LISDEXANFETAMINA ► AMANTADINA**

A associação pode aumentar o efeito de ambas as medicações por sinergismo.

## **LISDEXANFETAMINA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Lisdexanfetamina*.

## **LISDEXANFETAMINA ► ANTI-HIPERTENSIVOS**

Pode haver diminuição dos efeitos dos anti-hipertensivos com a associação.

## **LISDEXANFETAMINA ► ANTI-HISTAMÍNICOS**

Pode haver diminuição dos efeitos dos anti-histamínicos com a associação.

## **LISDEXANFETAMINA ► ANTIPSICÓTICOS**

Pode haver diminuição do efeito da lisdexanfetamina com a combinação.

## **LISDEXANFETAMINA ► BLOQUEADORES ADRENÉRGICOS**

Pode haver diminuição dos efeitos de bloqueio adrenérgico com a combinação.

## **LISDEXANFETAMINA ► BROMOCRIPTINA**

A associação pode aumentar o efeito de ambas as medicações por sinergismo.

#### **LISDEXANFETAMINA ► CLOZAPINA**

A associação pode diminuir o efeito da lisdexanfetamina.

#### **LISDEXANFETAMINA ► FENELZINA**

Ver *Fenelzina* ► *Lisdexanfetamina*.

#### **LISDEXANFETAMINA ► FENITOÍNA**

Pode haver diminuição dos efeitos da fenitoína com a associação.

#### **LISDEXANFETAMINA ► FENOBARBITAL**

Pode haver diminuição dos efeitos do fenobarbital com a associação.

#### **LISDEXANFETAMINA ► GUANFACINA**

Ver *Guanfacina* ► *Lisdexanfetamina*.

#### **LISDEXANFETAMINA ► INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS**

Inibidores da bomba de prótons podem aumentar as concentrações séricas de anfetaminas.

#### **LISDEXANFETAMINA ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

Anfetaminas devem ser evitadas em uso concomitante com IMAOs. Pode haver aumento nos níveis das anfetaminas e soma de efeitos adversos.

#### **LISDEXANFETAMINA ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

A associação pode aumentar os efeitos serotoninérgicos e o risco de síndrome serotoninérgica.

#### **LISDEXANFETAMINA ► LÍTIO**

O lítio pode reduzir o efeito das anfetaminas e aumentar os níveis serotoninérgicos.

#### **LISDEXANFETAMINA ► MEPERIDINA**

A associação pode diminuir os efeitos da meperidina.

#### **LISDEXANFETAMINA ► METILFENIDATO**

A associação pode aumentar os efeitos simpaticomiméticos.

#### **LISDEXANFETAMINA ► PROMETAZINA**

A associação pode aumentar o risco de arritmia cardíaca e morte súbita.

#### **LISDEXANFETAMINA ► QUETIAPINA**

A associação pode diminuir o efeito da lisdexanfetamina.

#### **LISDEXANFETAMINA ► SELEGILINA**

A associação aumenta os efeitos da lisdexanfetamina por sinergismo e está contraindicada, devido ao risco de episódio hipertensivo.

#### **LISDEXANFETAMINA ► SERTRALINA**

Em usuários de LSD, os ISRSs podem diminuir ou eliminar a resposta à droga.

#### **LISDEXANFETAMINA ► TRAZODONA**

A associação pode aumentar os efeitos simpaticomiméticos.

#### **LISDEXANFETAMINA ► VENLAFAXINA**

A associação, aparentemente, não produz alterações maiores nos níveis séricos da lisdexanfetamina ou da venlafaxina; podem, no entanto, ocorrer aumentos na PA e na frequência cardíaca, que devem ser monitorados. Há risco de síndrome serotoninérgica.

#### **LISDEXANFETAMINA ► VILAZODONA**

A associação pode aumentar os efeitos serotoninérgicos. Há risco de síndrome serotoninérgica.





# LÍTIO

De 90 a 98% do lítio é excretado na urina. Por esse motivo, deve-se prestar muita atenção a sua associação com medicamentos que possam ter qualquer efeito sobre a função renal.

## LÍTIO ► ACETAZOLAMIDA

A acetazolamida aumenta a excreção renal do lítio, reduzindo seus níveis séricos por meio da alcalinização da urina ou da diminuição da reabsorção tubular proximal de lítio. Ainda que a acetazolamida possa ser usada, eventualmente, para o tratamento da intoxicação por lítio, existe pelo menos um caso no qual ocorreu intoxicação por lítio após o uso combinado desses medicamentos. Controle dos níveis séricos de lítio deve ser realizado.

## LÍTIO ► ACICLOVIR

Pode ocorrer intoxicação por lítio no uso associado de aciclovir IV. Recomenda-se cautela.

## LÍTIO ► ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

O AAS não eleva os níveis séricos do lítio. O uso combinado não tem contraindicações ou restrições. Não há relatos de interação entre o lítio e esse anti-inflamatório.

## LÍTIO ► ÁCIDO VALPROICO

Ver *Ácido Valproico* ► *Lítio*.

## LÍTIO ► ÁLCOOL

O álcool aumenta a toxicidade do lítio em animais. A ingestão aguda de álcool pode determinar aumento dos picos de concentração do lítio. Este pode bloquear a sensação de desinibição induzida pelo álcool, bem como diminuir a vontade de continuar bebendo e, ainda, reduzir a disfunção associada com a intoxicação. No entanto, o lítio não é um agente eficaz para o tratamento da retirada do álcool. Seu papel de auxiliar na abstinência após a retirada do álcool é incerto.

### **LÍTIO ► AMILORIDA**

A amilorida é utilizada para tratar a poliúria induzida pelo lítio. Não se sabe se afeta os níveis séricos deste. Por cautela, deve haver monitoramento sérico quando ela for adicionada ou retirada.

### **LÍTIO ► AMINOFILINA**

A aminofilina aumenta o *clearance* renal do lítio, diminuindo seu nível sérico.

### **LÍTIO ► AMIODARONA**

Há aumento do risco de hipotireoidismo com a combinação. Também deve-se observar que ambos são potenciais causadores de aumento no intervalo QT. Dessa forma, essa acaba sendo uma combinação não recomendada.

### **LÍTIO ► AMISULPRIDA**

Ver *Amisulprida* ► *Lítio*.

### **LÍTIO ► AMITRIPTILINA**

Ver *Lítio* ► *Antidepressivos Tricíclicos*.

### **LÍTIO ► ANESTÉSICOS**

O lítio pode inibir a síntese de ACh, bem como a liberação desta nos terminais nervosos, aumentando a ação bloqueadora neuromuscular. A interação pode potencializar os efeitos do pancurônio, do atracúrio e da succinilcolina em intensidade e tempo de duração, o que resulta em um prolongamento da recuperação do procedimento anestésico. Entretanto, a informação é controversa. Antes de procedimentos cirúrgicos ou ECT, deve-se suspender o lítio temporariamente, para que as concentrações plasmáticas deste caiam para um nível em que não ocorram problemas clínicos (inferior a 0,5 mEq/L).

### **LÍTIO ► ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DA ANGIOTENSINA II**

Foi observada toxicidade por lítio com o uso de candesartana, losartana, valsartana e irbesartana. É possível que outros medicamentos dessa classe também tenham interação com o lítio e elevem seus níveis séricos. O risco aumenta se outros fatores associados à intoxicação por lítio estiverem presentes. Monitoramento laboratorial e clínico devem ser reforçados se essa combinação for necessária.

### **LÍTIO ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Lítio*.

## LÍLIO ► ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

A administração conjunta de lítio e AINEs leva a aumento dos níveis séricos do primeiro. Essa é uma interação bem estabelecida, possivelmente por inibição da prostaglandina PGE2 renal e pela redução do fluxo sanguíneo. Existe uma grande variabilidade desse aumento entre os diferentes AINEs e entre indivíduos. Os níveis de lítio devem ser monitorados com frequência quando a combinação for usada, em especial se houver outros fatores de risco (idade avançada, função renal comprometida, comorbidades, depleção de volume, doenças cardíacas). Recomenda-se evitar a combinação de lítio com indometacina, pois esta promoveu aumento de 61% nos níveis de lítio. É preciso ter muito cuidado ao usar ibuprofeno e lítio, pois é possível que ocorra aumento de 25% na concentração deste. O diclofenaco aumenta os níveis de lítio em 23%, enquanto o piroxicam induz toxicidade com instalação lenta (meses). A combinação de lítio e cetoprofeno induziu aumento dos níveis de lítio em um caso. O uso de lítio e ceterolaco ou fenilbutazona também exige cuidado, pois há relatos de que essas combinações tenham dobrado os níveis de lítio. Ácido mefenâmico usado juntamente com lítio promoveu 2 casos de toxicidade aguda, possivelmente por dano renal. Um estudo com 7 pacientes mostrou que o uso concomitante de lítio e naproxeno aumentou os níveis séricos daquele. Também se deve atentar para a coadministração de lítio e rofecoxibe ou celecoxibe, considerando que ambos podem aumentar os níveis séricos de lítio, tornando maior o risco de intoxicação.

Ver também *Lítio ► Indometacina*.

## LÍLIO ► ANTIPSICÓTICOS

Embora muito se tenha discutido sobre a possibilidade de ocorrer uma encefalopatia grave, do tipo encefalite, seguida por dano permanente durante o uso combinado de lítio com haloperidol, essa hipótese não foi confirmada. Posteriormente, sugeriu-se que tal quadro poderia se manifestar também com a clorpromazina e a tioridazina e se caracterizaria por confusão, hipertermia e ECEs como rigidez grave, estupor, disartria, acinesia, mutismo e discinesia do tipo orobucolingual. Até hoje ainda não está bem estabelecido esse tipo de interação. Deve-se, no entanto, reconhecer que o uso combinado de APs potentes e lítio pode aumentar os efeitos neurotóxicos, como tremor e ECEs. Os neurolépticos aumentam a concentração de lítio no eritrócito e seu *clearance* renal. A exceção é o haloperidol. Nesse caso, o mecanismo que pode induzir a toxicidade é desconhecido, pois a ligação proteica do haloperidol não fica alterada na presença do lítio, e essa substância parece não aumentar o influxo de lítio nos tecidos. Os níveis de clorpromazina e olanzapina podem ser reduzidos pelo lítio, e o da amisulprida pode ser aumentado. A combinação de lítio com flupentixol, flufenazina, clozapina, levomepromazina, risperidona, sulpirida, tioridazina, trifluoperazina,

zuclopentixol, olanzapina, tiotixeno, perfenazina, proclorperazina, molindona, mesoridazina, loxapina, amoxapina, clorprotixeno ou tioridazina originou ECEs e, mais raramente, neurotoxicidade. Apesar do possível aumento da neurotoxicidade, a combinação de APs e lítio é bastante utilizada no TB e no transtorno esquizoafetivo. É importante ressaltar que a maioria dos estudos sugere que a neurotoxicidade é reversível com a suspensão de um ou de ambos os medicamentos e que seu desenvolvimento depende de múltiplos fatores, tais como o tipo e a dose do AP, a preexistência de patologia do SNC e a dose de lítio usada concomitantemente.

### **LÍTIO ► ARIPIPRAZOL**

Ver *Aripiprazol* ► *Lítio*.

Ver *Lítio* ► *Antipsicóticos*.

### **LÍTIO ► BACLOFENO**

Pode haver agravamento dos distúrbios de movimento na DH com essa associação. Há relatos de movimentos hiperkinéticos e discinesia tardia quando o lítio foi usado, respectivamente, com baclofeno ou com IMAOs.

### **LÍTIO ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Lítio*.

### **LÍTIO ► BEPRIDIL**

A associação é contraindicada, por ser uma combinação de medicamentos que alteram o intervalo QT, aumentando o risco de arritmias cardíacas malignas. O uso de diuréticos espoliadores de potássio e a presença de bradicardia podem aumentar o risco de *torsades de pointes*.

### **LÍTIO ► BETABLOQUEADORES**

Parece haver certa unanimidade em considerar os  $\beta$ -bloqueadores como primeira escolha para a utilização na terapêutica anti-hipertensiva nos casos em que o paciente faz uso de lítio, não havendo relatos de interações medicamentosas, principalmente entre o lítio e o propranolol. Pode haver bradicardia com essa combinação. Os  $\beta$ -bloqueadores também são utilizados para o tratamento dos tremores induzidos pelo lítio. Entretanto, a ausência de tremores pode tornar mais difícil o reconhecimento de intoxicação por lítio.

### **LÍTIO ► BICARBONATO DE SÓDIO**

O bicarbonato de sódio aumenta a excreção do lítio e reduz sua concentração, por meio

da alcalinização da urina.

### **LÍTIO ► BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO**

A concentração sérica de lítio pode diminuir após a introdução de verapamil em pacientes estabilizados. Há o relato de um paciente bipolar estável com o uso de lítio e que, após 1 mês da introdução de verapamil, apresentou episódio maníaco, com as doses de lítio tendo que ser elevadas de 900 a 1.200 para 1.800 a 2.100 mg/dia. Ainda que o mecanismo da interação seja desconhecido, os níveis séricos de lítio devem ser monitorados, e a dose, reajustada conforme a necessidade. Existem evidências de que essa classe de anti-hipertensivos também possa potencializar os efeitos tóxicos do lítio, como ataxia, coreoatetose, tremores, zumbido, náusea, vômitos, diarreia e bradicardia. Em alguns casos, os bloqueadores dos canais de cálcio podem ser usados como terapia adjuvante na tentativa de controlar episódios maníacos refratários. Esses fármacos parecem compartilhar alguns dos efeitos neurofarmacológicos do lítio. Há um relato de 2 casos isolados que apresentaram edema, aumento de peso e cefaleia com o uso combinado desses fármacos. Foram observadas síndrome parkinsoniana e psicose em pelo menos 1 paciente utilizando lítio e diltiazem. Existem relatos de caso de ECEs e bradicardia com o uso combinado de lítio e diltiazem, sem causa definida.

### **LÍTIO ► BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES**

Ver *Lítio* ► *Anestésicos*.

### **LÍTIO ► BUPROPIONA**

Ver *Bupropiona* ► *Lítio*.

### **LÍTIO ► CAFEÍNA**

A cafeína aumenta a excreção renal de lítio, podendo diminuir suas concentrações séricas. Quando pacientes em uso de lítio tentarem reduzir sua ingestão de cafeína, deverão ser avisados sobre possíveis aumentos nos níveis séricos de lítio.

### **LÍTIO ► CAPTOPRIL**

Ver *Lítio* ► *Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina*.

### **LÍTIO ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Lítio*.

### **LÍTIO ► CARBIMAZOL**

A combinação do lítio com substâncias supressoras da tireoide aumenta a ação destas.

O lítio também tem sido usado como elemento adjunto ao iodo radioativo no tratamento da tireoide. Os níveis séricos dos hormônios tireoidianos estão consistentemente diminuídos em pacientes tireotóxicos que recebem lítio. O lítio bloqueia rapidamente a liberação de iodo da glândula tireoide, resultando em diminuição do hormônio circulante. Também promove aumento da captação de iodo.

#### **LÍTIO ► CISPLATINA**

Há um caso relatado de redução dos níveis de lítio com a combinação.

#### **LÍTIO ► CITALOPRAM**

Ver *Citalopram* ► *Lítio*.

Ver *Lítio* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

#### **LÍTIO ► CLOMIPRAMINA**

Ver *Lítio* ► *Antidepressivos Tricíclicos*.

#### **LÍTIO ► CLONIDINA**

Ver *Clonidina* ► *Lítio*.

#### **LÍTIO ► CLORETO DE SÓDIO**

O cloreto de sódio aumenta a excreção renal do lítio, diminuindo seus níveis séricos.

#### **LÍTIO ► CLORPROMAZINA**

Ver *Clorpromazina* ► *Lítio*.

#### **LÍTIO ► CLORTALIDONA**

A clortalidona é um diurético de túbulo distal que aumenta de forma significativa os níveis séricos do lítio.

#### **LÍTIO ► CLOZAPINA**

Ver *Clozapina* ► *Lítio*.

#### **LÍTIO ► DESVENLAFAXINA**

Ver *Desvenlafaxina* ► *Lítio*.

#### **LÍTIO ► DIAZEPAM**

O uso combinado de lítio e BZDs é bastante frequente e, inclusive, recomendado para o tratamento de mania aguda.

Ver também *Benzodiazepínicos* ► *Lítio*.

### **LÍTIO ► DIGOXINA**

A combinação do lítio com digoxina pode causar toxicidade, embora essa ocorrência seja rara. Pode ocorrer confusão e bradicardia sinusal, alternando-se com fibrilação arterial lenta quando a litemia encontrava-se dentro de seus níveis terapêuticos (0,7 mg/mL). Nesse caso, os autores sugerem que a combinação de lítio com digoxina diminua o potássio intracelular, predispondo a arritmias cardíacas. Apesar de haver poucos relatos de toxicidade, essa é uma interação potencialmente grave, com necessidade de monitoramento eletrocardiográfico rigoroso.

### **LÍTIO ► DILTIAZEM**

Ver *Lítio* ► *Bloqueadores dos Canais de Cálcio*.

### **LÍTIO ► DISSULFIRAM**

Ver *Dissulfiram* ► *Lítio*.

### **LÍTIO ► DULOXETINA**

Ver *Duloxetina* ► *Lítio*.

### **LÍTIO ► ELETROCONVULSOTERAPIA**

Ver *Eletroconvulsoterapia* ► *Lítio*.

### **LÍTIO ► ENALAPRIL**

Ver *Lítio* ► *Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina*.

### **LÍTIO ► ESPARFLOXACINO**

A combinação é contraindicada. O esparfloxacino aumenta o intervalo QT, tal como o lítio, podendo resultar em soma de efeitos e risco aumentado para o desenvolvimento de arritmias cardíacas graves, como *torsades de pointes*. Os fatores predisponentes são: hipocalemia, bradicardia e prolongamento congênito do intervalo QT.

### **LÍTIO ► ESPIRONOLACTONA**

A espironolactona pode aumentar os níveis séricos do lítio. É, entretanto, utilizada para tratar a poliúria induzida pelo lítio.

### **LÍTIO ► ESTREPTOMICINA**

A estreptomicina pode elevar os níveis séricos do lítio, desenvolvendo-se toxicidade.

O prejuízo renal induzido por esse antibiótico pode ser o responsável pelo aumento do nível sérico de lítio.

#### **LÍTIO ► FENELZINA**

Ver *Fenelzina* ► *Lítio*.

Ver *Lítio* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

#### **LÍTIO ► FENILBUTAZONA**

A fenilbutazona diminui o *clearance* e a reabsorção tubular do lítio, aumentando seus níveis plasmáticos, provavelmente por afetar o mecanismo das prostaglandinas, localizadas no túbulo renal. Os níveis de lítio devem ser monitorados quando os pacientes estiverem fazendo uso dessa combinação.

#### **LÍTIO ► FENITOÍNA**

A combinação de lítio com fenitoína pode produzir um estado tóxico caracterizado por tremor fino, sonolência, sintomas gastrintestinais e coma, que, em alguns casos, persistiu até depois da suspensão do lítio. As concentrações séricas de ambos os fármacos podem estar em seus níveis habituais. Pode haver aumento dos níveis séricos de lítio com a coadministração. Além disso, parece ocorrer uma reação sinérgica do lítio e da fenitoína em relação a poliúria, sede e polidipsia.

#### **LÍTIO ► FENOTIAZINAS**

Ver *Lítio* ► *Antipsicóticos*.

Ver *Lítio* ► *Levomepromazina*.

Ver *Haloperidol* ► *Lítio*.

#### **LÍTIO ► FLUOXETINA**

Ver *Fluoxetina* ► *Lítio*.

Ver *Lítio* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

#### **LÍTIO ► FLUPENTIXOL**

Ver *Lítio* ► *Antipsicóticos*.

Ver *Flupentixol* ► *Lítio*.

#### **LÍTIO ► FLUVOXAMINA**

Ver *Fluvoxamina* ► *Lítio*.



Ver *Lítio* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

### **LÍTIO ► FUROSEMIDA**

A furosemida é um diurético de alça e, portanto, pode alterar a excreção renal de lítio, resultando em níveis séricos aumentados ou diminuídos. Pode haver aumento da toxicidade ou diminuição do efeito terapêutico do lítio. Os resultados dos estudos são controversos. Há relatos de aumento, diminuição e inalteração dos níveis séricos de lítio após a introdução de furosemida. Por sua vez, esta parece ser um diurético seguro em combinação com lítio, sendo, eventualmente, utilizada em quadros de DI induzido pelo lítio.

### **LÍTIO ► HALOFANTRINA (ANTIMALÁRICO)**

A combinação é contraindicada. A halofantrina prolonga o intervalo QT, tal como o lítio. O uso concomitante pode levar à soma de efeitos, aumentando o risco de arritmias cardíacas graves, incluindo *torsades de pointes*. Os fatores de risco para o desenvolvimento de arritmias com a combinação são: hipocalemia, bradicardia ou prolongamento congênito do QT.

### **LÍTIO ► HALOPERIDOL**

Ver *Lítio* ► *Antipsicóticos*.

Ver *Haloperidol* ► *Lítio*.

### **LÍTIO ► INDAPAMIDA**

Pode haver intoxicação grave por lítio com o uso da associação entre lítio e indapamida. Monitorar atentamente os níveis de lítio e os efeitos colaterais.

### **LÍTIO ► INDOMETACINA**

A indometacina, um AINE, inibe a síntese de prostaglandinas, reduzindo a depuração e aumentando a reabsorção de lítio nos túbulos renais. Associada ao lítio, pode causar aumentos de 30 a 60% nos níveis plasmáticos deste. Os níveis de lítio devem ser monitorados com frequência quando os pacientes estiverem fazendo uso dessa combinação de drogas.

Ver também *Lítio* ► *Anti-inflamatórios Não Esteroides*.

### **LÍTIO ► INIBIDORES DA ANIDRASE CARBÔNICA**

Esses fármacos podem aumentar a excreção renal de lítio, por meio da alcalinização da urina ou da diminuição da reabsorção tubular proximal de lítio. O uso concomitante

leva a diminuição dos níveis séricos do lítio. A acetazolamida pode ser usada para o tratamento de intoxicação por lítio.

### **LÍTIO ► INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA**

Os IECAs aumentam os níveis séricos de lítio por meio de um mecanismo desconhecido, podendo levar a toxicidade. Pode ocorrer aumento clinicamente importante na concentração do lítio em pacientes que iniciaram a terapia com IECAs, especialmente em idosos. A toxicidade causada pela associação pode ser secundária à conjugação de 2 fatores: (1) inibição da enzima conversora da angiotensina; (2) por seus efeitos natriuréticos, que provocam depleção de sódio e água e aumento dos níveis séricos de lítio. A associação de lítio com IECAs pode causar IR em pacientes com baixo fluxo sanguíneo. Foi relatado o caso de um paciente que desenvolveu proteinúria e glomeruloesclerose focal segmentar com a associação. Aferição da litemia com mais frequência e observação de sintomas de intoxicação são cuidados a serem tomados. Se possível, é preferível que se adote outro agente anti-hipertensivo, e, caso a combinação seja necessária, os níveis séricos do lítio devem ser monitorados.

### **LÍTIO ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

A associação do lítio com IMAOs pode potencializar o efeito terapêutico de ambos os fármacos. Essa combinação é um dos vários regimes terapêuticos sugeridos para depressões refratárias aos tratamentos antidepressivos convencionais. Sabe-se que os antidepressivos (IMAOs) normalizam a atividade serotoninérgica pré-sináptica, enquanto o lítio pode agir via mecanismos pré-sinápticos e/ou pós-sinápticos, o que pode responder pela potencialização da atividade antidepressiva. A administração crônica de tranilcipromina e lítio pode causar hipersensibilidade dopaminérgica e, eventualmente, discinesia tardia, apesar de esse fato não ter sido ainda bem estabelecido. A evidência de que essas combinações causem discinesia tardia decorre do relato de casos isolados e não deve desencorajar o tratamento combinado, quando apropriado.

### **LÍTIO ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

O lítio associado a antidepressivos ISRSs pode aumentar os efeitos terapêuticos destes últimos, sendo uma estratégia eventualmente utilizada no tratamento de depressões refratárias. Há relatos de toxicidade com a combinação, levando a crises de ausência, agitação, tremores, ataxia, confusão, diarreia, tonturas, disartria e tremor de extremidades. Também foi relatada a ocorrência de síndrome serotoninérgica na combinação de lítio com ISRSs. A provável toxicidade se deve ao aumento nos níveis de serotonina. Os níveis séricos de ambas as substâncias podem estar normais. É

conveniente, no entanto, fazer dosagens de lítio mais regulares no início do tratamento combinado. Apesar desses relatos, o uso dessa associação é frequente. Pode haver um leve aumento de efeitos colaterais menores, que foram bem tolerados na associação entre lítio e fluoxetina. Há relato de 2 casos de confusão aguda ou toxicidade por lítio com o uso combinado de fluoxetina. Foi relatada melhora parcial dos sintomas de cleptomania com a associação. Um estudo utilizando lítio e paroxetina não observou aumento de reações adversas. Entretanto, há relatos de síndrome serotoninérgica com a associação. Registraram-se casos de síndrome serotoninérgica, bem como de convulsões e sonolência incontrolável, em pacientes utilizando essa associação de medicamentos. A fluvoxamina aumenta os níveis sinápticos de 5-HT, e o lítio potencializa esse efeito por aumentar a síntese de 5-HT. Existe a possibilidade de uma sinergia farmacodinâmica entre ambos no tratamento do TDM, uma vez que pesquisadores iugoslavos relataram resultados melhores com a combinação, comparada ao uso da fluvoxamina isolada, bem como ausência de alterações farmacocinéticas. Em indivíduos saudáveis, a sertralina não alterou os níveis do estado de equilíbrio do lítio nem seu *clearance* renal. Porém, é recomendável realizar um controle mais frequente da litemia durante a combinação desses fármacos. Há relato de priapismo com a associação.

### **LÍTIO ► IODETO DE POTÁSSIO**

O lítio e o iodeto de potássio podem ter efeitos aditivos, causando hipotireoidismo. A interação deve-se tanto ao bloqueio da recaptação de iodo pela glândula tireoide quanto à liberação do hormônio tireoidiano, inibindo sua síntese pela glândula. Na prática clínica, essa combinação é rara, mas, sempre que possível, deve-se evitar o uso de iodeto de potássio durante a litioterapia.

### **LÍTIO ► LAMOTRIGINA**

Ver *Lamotrigina* ► *Lítio*.

### **LÍTIO ► LEVODOPA**

A indução de transtornos psiquiátricos pela levodopa no tratamento da DP é amplamente reconhecida. Em um relato, um homem de 69 anos de idade fazendo uso de levodopa apresentou TB secundário à medicação. Nesse caso, o lítio pode ser útil para o tratamento desses efeitos colaterais. Apesar de alguns relatos de caso terem constatado que o lítio não tem valor no tratamento dos efeitos colaterais psiquiátricos e motores resultantes da terapia com levodopa, outros sugerem que ele possa ser útil.

### **LÍTIO ► LEVOMEPRIMAZINA**

Ver *Lítio* ► *Antipsicóticos*.

Ver *Levomepromazina* ► *Lítio*.

### **LÍTIO ► LEVOMETADIL**

A combinação é contraindicada. O levometadil aumenta o intervalo QT, tal como o lítio, podendo haver soma de efeitos e risco aumentado de arritmias cardíacas graves, como *torsades de pointes*. Os fatores de risco para o desenvolvimento de arritmias são: ICC, bradicardia, uso de diurético, hipertrofia cardíaca, hipocalemia e hipomagnesemia.

### **LÍTIO ► LISDEXANFETAMINA**

Ver *Lisdexanfetamina* ► *Lítio*.

### **LÍTIO ► MACONHA**

A associação de lítio com maconha pode aumentar os níveis séricos do primeiro. A interação pode ocorrer pelas propriedades anticolinérgicas da maconha, que têm potencial para reduzir a motilidade intestinal e aumentar a absorção de lítio.

### **LÍTIO ► MAPROTILINA**

Ver *Lítio* ► *Antidepressivos Tricíclicos*.

### **LÍTIO ► MESORIDAZINA (FENOTIAZINA)**

A combinação é contraindicada. A mesoridazina aumenta o intervalo QT, tal como o lítio, podendo haver soma de efeitos e risco aumentado de arritmias cardíacas graves, como *torsades de pointes*. Os fatores de risco para o desenvolvimento de arritmias são: bradicardia, hipocalemia ou prolongamento congênito do intervalo QT.

Ver também *Lítio* ► *Antipsicóticos*.

### **LÍTIO ► METADONA**

Dados experimentais, mas não clínicos, indicam interação entre lítio e metadona.

### **LÍTIO ► METILDOPA**

No período de 1975 a 1980, foram descritos 3 casos de intoxicação moderada em pacientes usando a combinação de metildopa e lítio. Sinais de intoxicação por lítio podem ocorrer durante o tratamento com metildopa, apesar de os níveis séricos do lítio estarem dentro de limites aceitáveis terapêuticamente. É, portanto, prudente evitar essa combinação. A metildopa tem potencial para aumentar a captação celular de lítio.

### **LÍTIO ► METIMAZOL**

A combinação de lítio com supressores da tireoide aumenta a ação destes. O lítio também tem sido usado como elemento adjunto ao iodo radioativo no tratamento da tireotoxicose, levando a redução dos níveis séricos dos hormônios da tireoide. O lítio bloqueia rapidamente a liberação do iodo da glândula, aumentando, ainda, sua captação por esta. Como resultado dessas ações, ocorre diminuição do hormônio circulante.

### **LÍTIO ► METOCLOPRAMIDA**

Há relatos de ECEs e neurotoxicidade com a associação de metoclopramida com lítio.

### **LÍTIO ► METRONIDAZOL**

A associação entre lítio e metronidazol durante pelo menos 7 dias pode aumentar os níveis séricos do primeiro, podendo, inclusive, desenvolver toxicidade. A diminuição do *clearance* renal induzido pelo metronidazol pode ser o mecanismo responsável pelo aumento dos níveis do lítio, devendo-se, portanto, ter precauções com esse tipo de associação. Em alguns casos, a associação pode levar a dano renal.

### **LÍTIO ► MOCLOBEMIDA**

Parece não haver interações medicamentosas significativas com essa associação.

### **LÍTIO ► MORFINA**

A administração de lítio e morfina causa inibição do efeito analgésico e euforizante dos opioides.

### **LÍTIO ► NAPROXENO**

O naproxeno eleva de forma significativa os níveis séricos do lítio, por reduzir sua excreção renal, podendo chegar a níveis tóxicos. Deve-se reduzir as doses ou suspender temporariamente o lítio durante a administração de naproxeno.

### **LÍTIO ► OLANZAPINA**

Mesmo sendo uma combinação frequentemente necessária e eficaz, efeitos neurotóxicos podem ocorrer com a combinação desses medicamentos. Deve-se estar atento para *delirium*, ECEs e SNM.

Ver *Lítio ► Antipsicóticos*.

### **LÍTIO ► PALIPERIDONA**

A associação com lítio pode diminuir a concentração sérica de paliperidona.

Ver *Lítio* ► *Antipsicóticos*.

### **LÍTIO ► PAROXETINA**

O lítio associado aos antidepressivos ISRSs pode aumentar os efeitos terapêuticos destes últimos, sendo uma estratégia eventualmente utilizada no tratamento de depressões refratárias. Parece não haver aumento das reações adversas de qualquer um dos dois medicamentos. Entretanto, há o relato de uma paciente que sofreu síndrome serotoninérgica quando da associação dessas substâncias.

Ver também *Lítio* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

### **LÍTIO ► PENICILINAS**

Pode ocorrer hipernatremia na administração conjunta de lítio e penicilinas com alto teor de sódio.

### **LÍTIO ► PERICIAZINA**

O lítio diminui a absorção das fenotiazinas.

Ver também *Lítio* ► *Antipsicóticos*.

### **LÍTIO ► PIMOZIDA**

A combinação é contraindicada. A pimozida aumenta o intervalo QT, tal como o lítio, podendo haver soma de efeitos e risco aumentado de arritmias cardíacas graves, como *torsades de pointes*. Os fatores de risco para o desenvolvimento de arritmias são: bradicardia, hipocalemia ou prolongamento congênito do intervalo QT.

Ver também *Lítio* ► *Antipsicóticos*.

### **LÍTIO ► PIPOTIAZINA**

O lítio diminui a absorção das fenotiazinas. Entretanto, a associação é habitual em depressões bipolares com sintomas psicóticos.

Ver também *Lítio* ► *Antipsicóticos*.

### **LÍTIO ► PROPILTIOURACILA**

A combinação do lítio com supressores da tireoide aumenta a ação destes. O lítio também tem sido usado como elemento adjunto ao iodo radioativo no tratamento da tireotoxicose, levando a redução dos níveis séricos dos hormônios da tireoide. Ele bloqueia rapidamente a liberação de iodo da glândula, aumentando, ainda, sua captação por esta, resultando em diminuição do hormônio circulante.

## LÍTIO ► PROPRANOLOL

Ver *Lítio* ► *Betabloqueadores*.

## LÍTIO ► PSYLLIUM (FITOTERÁPICO)

O *psyllium* parece ser um laxativo que mantém as fezes hidratadas. O uso concomitante pode levar à redução dos níveis séricos de lítio, diminuindo sua eficácia, provavelmente pela diminuição da absorção de lítio no TGI.

## LÍTIO ► QUETIAPINA

Há relatos de leve aumento dos níveis de lítio com essa combinação. Também foram relatados sintomas de neurotoxicidade e *delirium* após o acréscimo de lítio em um paciente que utilizava quetiapina. A recomendação é que sinais de neurotoxicidade sejam observados de perto em pacientes que necessitem dessa combinação.

Ver também *Lítio* ► *Antipsicóticos*.

## LÍTIO ► QUINOLONAS

Algumas quinolonas podem causar prolongamento do intervalo QT. Tal efeito também pode ocorrer com o lítio, havendo aumento do risco de arritmias malignas.

## LÍTIO ► RISPERIDONA

Há um único relato de delírios que surgiram depois da adição de risperidona ao tratamento com lítio e um relato de SNM quando se trocou a clorpromazina por risperidona no tratamento combinado com lítio.

Ver também *Lítio* ► *Antipsicóticos*.

## LÍTIO ► SERTRALINA

O lítio associado aos antidepressivos ISRSs pode aumentar os efeitos terapêuticos destes últimos, sendo uma estratégia eventualmente utilizada no tratamento de depressões refratárias. Em indivíduos saudáveis, a sertralina não alterou os níveis do estado de equilíbrio do lítio nem seu *clearance* renal. Porém, é recomendável fazer um controle mais frequente da litemia durante o uso combinado desses fármacos. Há um relato de priapismo com a associação.

Ver também *Lítio* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

## LÍTIO ► SIBUTRAMINA

O uso concomitante pode resultar em efeitos serotoninérgicos aditivos, aumentando a predisposição a síndrome serotoninérgica. Ainda que os malefícios da interação sejam

teóricos e não tenham sido comprovados na prática, o uso de lítio e sibutramina deve ser evitado.

### **LÍTIO ► SUCCINILCOLINA**

Pode haver potencialização dos efeitos de bloqueio muscular da succinilcolina.

### **LÍTIO ► SULPIRIDA**

Há maior risco de ECEs, transtornos do movimento induzidos por substâncias e neurotoxicidade com essa combinação.

Ver também *Lítio ► Antipsicóticos*.

### **LÍTIO ► SUMATRIPTANA**

Foram relatados 2 casos de síndrome serotoninérgica ocorridos com o uso combinado de lítio e sumatriptana, fármaco utilizado no tratamento de enxaquecas. A grande maioria dos pacientes, entretanto, tolera bem a combinação.

### **LÍTIO ► TAPAZOL**

A combinação do lítio com supressores da tireoide aumenta a ação destes. O lítio também tem sido usado como elemento adjunto ao iodo radioativo no tratamento da tireotoxicose, levando a redução dos níveis séricos dos hormônios da tireoide. O lítio bloqueia rapidamente a liberação de iodo da glândula, aumentando, ainda, sua captação por esta, com diminuição do hormônio circulante.

### **LÍTIO ► TENOFOVIR**

O uso deve ser evitado, pelo risco da associação de 2 medicamentos que podem causar dano/toxicidade renal.

### **LÍTIO ► TEOFILINA**

A teofilina diminui os níveis séricos do lítio em 20 a 30% por aumentar sua excreção renal.

### **LÍTIO ► TETRACICLINA**

A tetraciclina aumenta os níveis séricos do lítio, podendo ocorrer sintomas tóxicos 2 dias após o início do uso associado. A interferência na função renal induzida por esse antibiótico pode ser a responsável pelo aumento do nível sérico do lítio, devendo-se tomar algumas precauções, como fazer dosagens mais frequentes e, se necessário, ajustar a dose.



## **LÍLIO ► TIAZÍDICOS**

O lítio é tratado como se fosse sódio pelo néfron na parte proximal, ocorrendo reabsorção isotônica de mais de 80%. Os níveis de sódio são regulados pela parte distal do néfron, o que não ocorre com o lítio. Se houver qualquer desequilíbrio nos níveis de sódio, ocorre aumento de sua reabsorção no túbulo proximal, tomando o lítio o lugar do sódio. Como consequência, pode haver aumento de seus níveis séricos. Todas as substâncias que aumentam a reabsorção proximal do sódio, usadas durante a terapia com lítio, como é o caso dos tiazídicos, sem uma adequada redução de sua dose, têm potencial para provocar aumento nas concentrações séricas de lítio. Esse mesmo fenômeno pode ser provocado por dietas pobres em sal, indometacina e tetraciclina. A toxicidade do lítio causada por essa interação é reversível, demandando um monitoramento cuidadoso. Os diuréticos tiazídicos têm sido usados para diminuir a poliúria induzida pelo lítio. Entretanto, a dose de lítio empregada deve ser reduzida.

## **LÍLIO ► TIORIDAZINA**

Há relatos de ECEs e neurotoxicidade com a combinação de lítio com flupentixol, flufenazina, loxapina e tioridazina. A combinação entre tioridazina e lítio pode levar a alterações no ECG por efeitos cardiotoxícos. Foram relatados casos de arritmias ventriculares, bradicardia sinusal e bloqueio AV de primeiro grau.

Ver também *Lítio ► Antipsicóticos*.

## **LÍLIO ► TOPIRAMATO**

Pode haver aumento dos níveis séricos do lítio. Monitorar atentamente.

## **LÍLIO ► TRANILCIPROMINA**

Ver *Lítio ► Inibidores da Monoaminoxidase*.

## **LÍLIO ► TRIANTERENO**

O triantereno é um diurético de alça que pode aumentar os níveis séricos de lítio.

## **LÍLIO ► TRIEXIFENIDIL**

A associação de carbonato de lítio e triexifenidil pode provocar náuseas e vômitos. Por ser um anticolinérgico, o triexifenidil retarda o esvaziamento gástrico e reduz tanto o ácido quanto a mucina, permitindo que o lítio, bastante alcalino, permaneça por mais tempo em contato com a mucosa gástrica. Esse problema pode ser contornado com o uso de hidróxido de alumínio ou de citrato de lítio.

## **LÍLIO ► TRIFLUOPERAZINA**

O uso combinado pode aumentar os sintomas de intoxicação por lítio.

### **LÍTIO ► TRI-IODOTIRONINA (T<sub>3</sub>)**

A conjugação dos resíduos de iodotironina para formar T<sub>4</sub> e T<sub>3</sub> e a liberação desses hormônios pelas células da tireoide são inibidas pelo lítio. Assim, o lítio está associado a bócio e hipotireoidismo (embora também haja relatos de hipertireoidismo e autoimunidade desencadeados por lítio). Em geral, não é necessário interromper o tratamento com lítio, mas a disfunção da tireoide deve ser tratada.

### **LÍTIO ► TRIPTOFANO**

A associação pode aumentar os níveis séricos de lítio.

### **LÍTIO ► VALSARTANA**

Ver *Lítio ► Antagonistas do Receptor da Angiotensina II*.

### **LÍTIO ► VARFARINA**

O lítio parece não interferir no metabolismo da varfarina.

### **LÍTIO ► VENLAFAXINA**

A venlafaxina não mostrou efeitos significativos na cinética do lítio (informação do fabricante), mas há relatos de aumento dos níveis deste último. O lítio reduz o *clearance* renal da venlafaxina, mas sem aparente relevância clínica. Parece não haver interferências na absorção da venlafaxina com o uso dessa combinação. A combinação pode ter efeito sinérgico sobre os níveis de serotonina, podendo ser usada para potencializar o efeito do antidepressivo. Entretanto, o uso concomitante pode levar ao desenvolvimento de síndrome serotoninérgica.

### **LÍTIO ► VERAPAMIL**

Ver *Lítio ► Bloqueadores dos Canais de Cálcio*.

### **LÍTIO ► VORTIOXETINA**

A combinação aumenta o efeito serotoninérgico da vortioxetina, podendo causar síndrome serotoninérgica.

### **LÍTIO ► ZIPRASIDONA**

A coadministração de ziprasidona não teve efeito na farmacocinética do lítio. Em tese, a associação entre neurolépticos e lítio apresenta risco de neurotoxicidade, embora seja muito utilizada na prática clínica.

Ver também *Lítio* ► *Antipsicóticos*.

### **LÍTIO** ► **ZUCLOPENTIXOL**

O uso conjunto com lítio agrava os ECEs e a neurotoxicidade dos agentes neurolépticos, podendo provocar fraqueza, discinesia e até mesmo encefalopatia.

Ver também *Lítio* ► *Antipsicóticos*.



# LODENAFILA

Inibidores de CYP 3A4 e 2C9 podem retardar o metabolismo da lodenafila.

## **LODENAFILA ► ÁLCOOL**

O uso concomitante de álcool aumentou a biodisponibilidade da lodenafila.

## **LODENAFILA ► CETOCONAZOL**

O cetoconazol pode retardar o metabolismo da lodenafila.

## **LODENAFILA ► CIMETIDINA**

A cimetidina pode retardar o metabolismo da lodenafila.

## **LODENAFILA ► ERITROMICINA**

A eritromicina pode retardar o metabolismo da lodenafila.

## **LODENAFILA ► NITRATOS**

Esses fármacos não devem ser associados, pelo risco de potencialização farmacodinâmica e hipotensão grave.

## **LODENAFILA ► TOLBUTAMIDA**

A tolbutamida pode retardar o metabolismo da lodenafila.

## **LODENAFILA ► VARFARINA**

A varfarina pode retardar o metabolismo da lodenafila.



# MEMANTINA

A memantina não inibe nem induz os sistemas enzimáticos CYP 450 *in vitro* e, portanto, tem baixo potencial para causar interações medicamentosas hepáticas. Porém, como é eliminada, em parte, por excreção tubular renal, a coadministração com medicações que usam o mesmo mecanismo pode interferir nos níveis plasmáticos de ambas. Além disso, a eliminação da memantina fica diminuída por drogas que alcalinizam a urina. Por fim, a associação a proteínas plasmáticas é baixa, assim como a possibilidade de interação com medicações de alta ligação proteica.

## **MEMANTINA ► ACETAZOLAMIDA**

Pode ocorrer aumento nos níveis da memantina com a associação.

## **MEMANTINA ► ADEFOVIR**

Pode ocorrer aumento dos níveis plasmáticos de ambas as medicações com a associação.

## **MEMANTINA ► AMANTADINA**

Essa associação deve ser feita com cautela ou evitada, devido ao risco de efeitos aditivos adversos no SNC.

## **MEMANTINA ► AMILORIDA**

Pode ocorrer aumento dos níveis plasmáticos de ambas as medicações com a associação.

## **MEMANTINA ► AMIODARONA**

Com o uso combinado, pode haver aumento nos níveis da memantina.

## **MEMANTINA ► BARBITÚRICOS**

Essa associação pode reduzir os efeitos dos barbitúricos.

## **MEMANTINA ► BICARBONATO DE SÓDIO**

O bicarbonato de sódio pode aumentar os níveis séricos da memantina.

### **MEMANTINA ► CETAMINA**

Essa associação deve ser feita com cautela ou evitada, devido ao risco de efeitos aditivos adversos no SNC.

### **MEMANTINA ► CIMETIDINA**

Pode ocorrer aumento dos níveis plasmáticos de ambas as medicações com a associação.

### **MEMANTINA ► CITRATO DE POTÁSSIO**

O citrato de potássio pode aumentar os níveis séricos da memantina.

### **MEMANTINA ► CITRATO DE SÓDIO**

O citrato de sódio pode aumentar os níveis séricos da memantina.

### **MEMANTINA ► DEXTROMETORFANO**

Essa associação deve ser feita com cautela ou evitada, devido ao risco de efeitos aditivos adversos no SNC e ao possível risco de psicose farmacotóxica.

### **MEMANTINA ► DIGOXINA**

A digoxina pode aumentar os níveis plasmáticos da memantina.

### **MEMANTINA ► ENTECAVIR**

Pode ocorrer aumento dos níveis plasmáticos de ambas as medicações com a associação.

### **MEMANTINA ► HIDROCLOROTIAZIDA**

Há possível redução no efeito da hidroclorotiazida com a associação.

### **MEMANTINA ► INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE**

Em estudos *in vitro*, a memantina não interage com os inibidores da acetilcolinesterase, como donepezil, galantamina e tacrina. Entretanto, um estudo com ratos evidenciou dano neuronal com o uso de memantina associada a donepezil, sugerindo que o uso combinado desses medicamentos seja mais bem investigado no futuro.

### **MEMANTINA ► NEUROLÉPTICOS**

Essa associação pode reduzir os efeitos dos neurolépticos.

### **MEMANTINA ► NICOTINA**

Pode ocorrer aumento do nível sérico de ambas as substâncias com a associação.

**MEMANTINA ► PEMETREXEDE**

Essa associação deve ser feita com cautela ou evitada, devido ao risco de toxicidade de ambas as medicações.

**MEMANTINA ► PRAMIPEXOL**

Pode ocorrer aumento do nível sérico de ambas as substâncias com a associação.

**MEMANTINA ► RANITIDINA**

Pode ocorrer aumento do nível sérico de ambas as substâncias com a associação.

**MEMANTINA ► TENOFOVIR**

Pode ocorrer aumento dos níveis de memantina e risco de toxicidade.

**MEMANTINA ► TRIMETOPRIMA**

Um relato de caso descreveu *delirium* em uma paciente de 78 anos que utilizava memantina e trimetoprima.



# METADONA

A metadona é metabolizada no fígado por desmetilação e ciclização sem conjugação. Seu sítio maior de metabolização é no CYP 3A4 e, de modo menor, em 2C19, 2C9 e 2D6. Ela inibe de modo fraco o 3A4 e de modo moderado o 2D6.

## **METADONA ► ÁCIDO ACETILSALICÍLICO**

A ingestão de AAS por pacientes com uso crônico de metadona pode causar resposta paradoxal, com aumento da agregação plaquetária e de eventos coronarianos, devendo ser evitada.

## **METADONA ► ÁCIDO VALPROICO**

Ver *Ácido Valproico ► Metadona*.

## **METADONA ► ÁLCOOL**

A associação de metadona a álcool e a outros depressores do SNC potencializa os efeitos depressores do SNC de ambos os fármacos, sendo contraindicada. Compromete o desempenho de tarefas que exigem atenção e reflexos intactos, como dirigir veículos e operar máquinas perigosas. O alcoolismo crônico diminui os níveis séricos de metadona.

## **METADONA ► ALPRAZOLAM**

A associação com alprazolam aumenta o risco de *overdose* fatal de metadona.

Ver também *Benzodiazepínicos ► Metadona*.

Ver também *Benzodiazepínicos ► Opioides*.

## **METADONA ► AMIODARONA**

O risco dessa associação se deve à possibilidade de arritmias malignas em decorrência da combinação de medicamentos que prolongam o intervalo QT no ECG, como *torsades de pointes*. Fatores de risco adicionais incluem sexo feminino, distúrbios hidreletrolíticos, bradicardia, disfunções renais ou hepáticas, QT longo congênito ou alterações anatômicas cardíacas.



### **METADONA ► AMITRIPTILINA**

O risco dessa associação se deve à possibilidade de arritmias malignas decorrentes do uso simultâneo de 2 medicamentos que podem alterar o intervalo QT no ECG. Recomendam-se cautela e monitoramento cardíaco.

Ver também *Antidepressivos Tricíclicos ► Opioides*.

### **METADONA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Metadona ► Amitriptilina*.

Ver *Antidepressivos Tricíclicos ► Opioides*.

### **METADONA ► ANTIRRETROVIRAIS**

Não são esperadas interações clinicamente significativas da metadona com atazanavir, emtricitabina (FTC), lamivudina (3TC), maraviroque, raltegravir e tenofovir. Deve-se monitorar os sintomas de abstinência, podendo ser necessário o aumento da dose da metadona com o uso de darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir, efavirenz, etravirina, nevirapina e abacavir. Há necessidade de monitoramento de sintomas de toxicidade, e pode ser preciso diminuir a dose da metadona com o uso de delavirdina. A metadona diminuiu as concentrações séricas da DDI, sem alterações em suas concentrações. Parece haver atenuação desse efeito com o uso de cápsulas revestidas. A estavudina (D4Tt) também teve suas concentrações reduzidas pela metadona. A metadona pode aumentar as concentrações séricas de AZT, o que requer monitoramento de sinais de toxicidade.

### **METADONA ► AZITROMICINA**

A associação aumenta o risco de arritmias malignas, devido ao uso simultâneo de substâncias que alteram o intervalo QT no ECG.

### **METADONA ► BARBITÚRICOS**

A metadona potencializa os efeitos depressores do SNC dos barbitúricos.

### **METADONA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos ► Metadona*.

Ver *Benzodiazepínicos ► Opioides*.

### **METADONA ► BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO**

A associação aumenta o risco de arritmias malignas.

### **METADONA ► BUPRENORFINA**

Ver *Buprenorfina* ► *Metadona*.

### **METADONA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Metadona*.

### **METADONA ► CIMETIDINA**

A cimetidina potencializa o efeito da metadona por deslocamento dos sítios de fixação proteica.

### **METADONA ► CIPROFLOXACINO**

O ciprofloxacino inibe as enzimas CYP 1A2 e CYP 3A4, podendo causar intoxicação por metadona. Também há possibilidade de aumento do risco de arritmias malignas.

### **METADONA ► CITALOPRAM**

Ver *Citalopram* ► *Metadona*.

### **METADONA ► CLARITROMICINA**

A claritromicina inibe as enzimas CYP 3A4, causando intoxicação por metadona e elevando o risco de arritmias malignas.

### **METADONA ► CLORPROMAZINA**

Há risco de aumento do intervalo QT no ECG com essa associação.

### **METADONA ► COCAÍNA**

Há risco de arritmias pelo uso de substâncias que alteram o intervalo QT no ECG.

### **METADONA ► DESIPRAMINA**

A desipramina tem seus níveis séricos aumentados pela metadona, sendo, talvez, necessário diminuir a dose da primeira.

### **METADONA ► DIAZEPAM**

Ainda que os efeitos opioides da metadona sejam intensificados pela administração conjunta do diazepam, os níveis plasmáticos de ambas as substâncias não sofrem alterações.

Ver também *Benzodiazepínicos* ► *Metadona*.

Ver também *Benzodiazepínicos* ► *Opioides*.

### **METADONA ► DISSULFIRAM**

Ver *Dissulfiram* ► *Metadona*.

### **METADONA ► DIURÉTICOS**

A metadona, um medicamento que pode causar prolongamento do intervalo QT no ECG, está associada a reações adversas relacionadas ao ritmo cardíaco quando utilizada com medicamentos que podem causar desequilíbrios hidreletrolíticos. Monitoramento cardíaco e de eletrólitos é necessário.

### **METADONA ► ERITROMICINA**

Há risco da associação de medicamentos que interferem no intervalo QT no ECG. A eritromicina também pode elevar os níveis de metadona.

### **METADONA ► ERVAS DE AÇÃO CENTRAL**

A erva-de-São-João pode diminuir os efeitos da metadona.

### **METADONA ► ESCITALOPRAM**

Ver *Escitalopram* ► *Metadona*.

### **METADONA ► FENELZINA**

Ver *Fenelzina* ► *Metadona*.

### **METADONA ► FENITOÍNA**

A fenitoína diminui os níveis plasmáticos de metadona (cerca de 50%), podendo precipitar uma síndrome de abstinência por indução do metabolismo hepático.

### **METADONA ► FENOBARBITAL**

O fenobarbital aumenta o metabolismo da metadona.

### **METADONA ► FLUCONAZOL**

O uso de fluconazol por VO aumenta a concentração de metadona em cerca de 35%, mas sem sinais clínicos de intoxicação. Há um relato de caso de depressão respiratória em um paciente que estava há 10 dias em uso de metadona e que recebeu fluconazol IV. A condição foi prontamente revertida com o uso de naloxona.

### **METADONA ► FLUORQUINOLONAS**

Há risco da associação de medicamentos que interferem no intervalo QT no ECG. Também existe a possibilidade de aumento nos níveis séricos de metadona por meio da

inibição de seu metabolismo. Isso pode ocorrer pela inibição das enzimas CYP 3A4 e CYP 1A2. São exemplos de fluorquinolonas: esparfloxacino, grepafloxacino, moxifloxacino, gatifloxacino, gemifloxacino, levofloxacino, ciprofloxacino e ofloxacino.

#### **METADONA ► FLUOXETINA**

Ver *Fluoxetina* ► *Metadona*.

#### **METADONA ► FLUVOXAMINA**

Ver *Fluvoxamina* ► *Metadona*.

#### **METADONA ► FOSCARNETE**

Há relatos de alterações do intervalo QT e *torsades de pointes* em pacientes portadores de HIV que utilizaram essa combinação.

#### **METADONA ► FUROSEMIDA**

Ver *Metadona* ► *Diuréticos*.

#### **METADONA ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

Pode ocorrer toxicidade, com depressão ou estimulação do SNC. Deve-se evitar a associação e até mesmo o uso de IMAOs nas 2 semanas anteriores ao uso da metadona.

#### **METADONA ► LÍTIO**

Ver *Lítio* ► *Metadona*.

#### **METADONA ► MORFINA**

Pacientes que usam metadona apresentam tolerância cruzada com morfina e podem não responder a esta no manejo da dor aguda.

#### **METADONA ► NALOXONA**

A naloxona é um antagonista que reverte a ação dos opioides. Sintomas de abstinência podem aparecer.

#### **METADONA ► NALTREXONA**

A naltrexona precipita uma reação de retirada aguda da metadona, que se caracteriza por desejo imediato de uso de metadona, sensação de alteração da temperatura, dores musculoesqueléticas, disfunção gastrointestinal, confusão, sonolência, vômitos e diarreia. Os pacientes devem ser totalmente desintoxicados de metadona para que se

inicie a naltrexona.

#### **METADONA ► NICOTINA**

A ingestão de goma de mascar de nicotina de 4 mg aumenta a autoadministração de metadona.

#### **METADONA ► OLANZAPINA**

Deve-se observar alterações relacionadas ao QT no ECG e fatores de risco adicionais para arritmias ou cardiotoxicidade. O uso combinado deve ser feito com cuidado.

#### **METADONA ► OMEPRAZOL**

O omeprazol pode aumentar a concentração sérica de metadona, potencializando a depressão respiratória causada por esse medicamento.

#### **METADONA ► OPIOIDES**

Os antagonistas opioides são utilizados para reverter algumas situações ocasionadas pelos agonistas opioides, como a metadona. Esses medicamentos, embora indicados em situações de emergência, podem levar a sintomas graves de abstinência em dependentes de opioides ou usuários de metadona.

#### **METADONA ► PAROXETINA**

A paroxetina pode aumentar consideravelmente os níveis séricos da metadona. Monitorar as reações adversas.

#### **METADONA ► PIMOZIDA**

Deve ser evitada essa associação, uma vez que esses medicamentos, sabidamente, prolongam o intervalo QT no ECG.

#### **METADONA ► QUETIAPINA**

A combinação pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT.

#### **METADONA ► REBOXETINA**

A reboxetina se liga de forma importante a proteínas (97%), principalmente a fração glicoproteína ácida  $\alpha_1$ , e pode interagir com fármacos com alta afinidade por essa fração, como a metadona.

#### **METADONA ► RIFAMPICINA**

A rifampicina diminui os níveis plasmáticos de metadona, podendo precipitar uma

síndrome de abstinência por indução de seu metabolismo hepático.

#### **METADONA ► SERTRALINA**

A associação desses medicamentos pode determinar um leve aumento inicial nos níveis séricos/dose da metadona, que depois se normalizam. Dessa forma, recomenda-se o monitoramento de sinais de aumento ou diminuição dos níveis séricos de metadona quando utilizada com sertralina.

#### **METADONA ► SOMATOSTATINA**

A somatostatina pode reduzir os efeitos analgésicos da metadona.

#### **METADONA ► TOPIRAMATO**

O topiramato diminui os níveis séricos de metadona pela interferência no CYP 3A4.

#### **METADONA ► TRANILCIPROMINA**

Ver *Metadona* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

#### **METADONA ► VARDENAFILA**

Recomenda-se evitar a combinação ou optar por uma alternativa: a combinação pode aumentar os níveis plasmáticos de vardenafila, potencializando o risco de efeitos adversos. Pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT e de arritmias cardíacas.

#### **METADONA ► ZIPRASIDONA**

A associação causa aumento do risco de íleo paralítico, depressão do SNC e prolongamento do intervalo QT.



# METILFENIDATO

O metilfenidato é metabolizado pela carboxilesterase 1A1. É também substrato e inibidor fraco do CYP 2D6.

## **METILFENIDATO ► ÁCIDO VALPROICO**

Ver *Ácido Valproico* ► *Metilfenidato*.

## **METILFENIDATO ► ÁLCOOL**

O álcool inibe a hidrólise do metilfenidato pela carboxilesterase. Com isso, pode aumentar os níveis de metilfenidato e acentuar seus efeitos sobre o SNC. O metilfenidato aumenta o risco de ingestão de maiores quantidades de álcool, já que diminui os efeitos sedativos deste. Essa sedação pode retornar após cessar o efeito do metilfenidato. A combinação deve ser evitada.

## **METILFENIDATO ► ALIMENTOS**

Os alimentos alteram a velocidade de absorção, mas não causam efeito na taxa de absorção e na eficácia do metilfenidato.

## **METILFENIDATO ► AMINAS SIMPATICOMIMÉTICAS**

Podem ocorrer reações hipertensivas com o uso combinado de metilfenidato e aminas simpaticomiméticas (como, por exemplo, a fenilpropanolamina contida nos descongestionantes nasais).

## **METILFENIDATO ► ANESTÉSICOS**

A anestesia de crianças com transtorno de hiperatividade que estejam em uso de metilfenidato requer atenção especial. Além de dificuldades para conseguir sedação, uma interação adversa entre cetamina e metilfenidato pode resultar em desidratação, náuseas e vômitos graves. No caso dos anestésicos halogenados, existe risco de aumento súbito da PA, e o metilfenidato não deve ser usado no dia da cirurgia.

## **METILFENIDATO ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Metilfenidato*.

### **METILFENIDATO ► ANTI-HIPERTENSIVOS**

O metilfenidato inibe a ação dos anti-hipertensivos (guanetidina), podendo ocorrer reações hipertensivas.

### **METILFENIDATO ► ANTIPSICÓTICOS**

Essas substâncias apresentam efeitos opostos em nível farmacodinâmico. Na interação com a risperidona, há relatos de caso que descrevem discinesia aguda, irritabilidade, hiperatividade e agitação em pacientes que recentemente interromperam o uso de risperidona e iniciaram metilfenidato. Isso pode ter ocorrido pela ação oposta que esses medicamentos apresentam sobre os receptores de dopamina. Um intervalo de tempo é sugerido entre o uso de risperidona e de metilfenidato. Em nível farmacocinético, aripiprazol e tioridazina podem aumentar os níveis de metilfenidato, mediante inibição de sua hidrólise.

Ver também *Metilfenidato ► Risperidona*.

Ver também *Metilfenidato ► Tioridazina*.

### **METILFENIDATO ► BUPROPIONA**

Ver *Bupropiona ► Metilfenidato*.

### **METILFENIDATO ► CAFEÍNA**

A combinação dessas substâncias tem efeitos aditivos, podendo aumentar os efeitos cardiovasculares e estimulantes no SNC.

### **METILFENIDATO ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina ► Metilfenidato*.

### **METILFENIDATO ► CICLOSPORINA**

Há um relato de caso de aumento dos níveis séricos de ciclosporina quando do uso concomitante com metilfenidato.

### **METILFENIDATO ► CITALOPRAM**

Ver *Citalopram ► Metilfenidato*.

Ver *Metilfenidato ► Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

### **METILFENIDATO ► CLONIDINA**

Ver *Clonidina ► Metilfenidato*.



### **METILFENIDATO ► DESIPRAMINA**

Ver *Metilfenidato* ► *Antidepressivos Tricíclicos*.

### **METILFENIDATO ► DISSULFIRAM**

Ver *Dissulfiram* ► *Metilfenidato*.

### **METILFENIDATO ► ECSTASY**

O metilfenidato não modifica a farmacocinética do *ecstasy*, e vice-versa. A combinação não produz mais efeitos psicotrópicos do que o *ecstasy* sozinho, porém os efeitos colaterais, em especial os cardiovasculares, são significativamente maiores.

### **METILFENIDATO ► ESCITALOPRAM**

Ver *Escitalopram* ► *Metilfenidato*.

### **METILFENIDATO ► FENELZINA**

Ver *Fenelzina* ► *Metilfenidato*.

### **METILFENIDATO ► FENILBUTAZONA**

O metilfenidato pode inibir o metabolismo da fenilbutazona.

### **METILFENIDATO ► FENITOÍNA**

O metilfenidato pode inibir o metabolismo da fenitoína. Há relatos de caso em que os pacientes apresentaram sinais de níveis tóxicos de fenitoína (ataxia, cefaleia, tonturas) após o acréscimo de metilfenidato em seus tratamentos, sendo observados níveis séricos tóxicos do anticonvulsivante. Dessa forma, sugere-se observar sinais de toxicidade quando essa associação for utilizada.

### **METILFENIDATO ► FENOBARBITAL**

O metilfenidato pode inibir o metabolismo do fenobarbital, aumentando seus níveis séricos.

### **METILFENIDATO ► FLUOXETINA**

Ver *Fluoxetina* ► *Metilfenidato*.

Ver *Metilfenidato* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

### **METILFENIDATO ► FLUVOXAMINA**

Ver *Fluvoxamina* ► *Metilfenidato*.

### **METILFENIDATO ► GUANETIDINA**

Os efeitos anti-hipertensivos da guanetidina podem ser reduzidos ou anulados. Deve-se evitar a combinação.

### **METILFENIDATO ► GUANFACINA**

Ver *Guanfacina* ► *Metilfenidato*.

### **METILFENIDATO ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

Mesmo sendo uma associação eventualmente utilizada, deve-se monitorar com cuidado a PA, pois podem ocorrer reações hipertensivas graves, hipertermia e síndrome serotoninérgica.

### **METILFENIDATO ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

O metilfenidato inibe o metabolismo e já foi testado como potencializador dos efeitos dos ISRSs em casos de TDM. Pacientes fazendo uso dessa associação reportaram rápida redução dos sintomas, independentemente da presença ou não de TDAH. Os efeitos mantiveram-se ao longo do tempo, e não houve casos de abuso do metilfenidato. Em um relato de caso, a cleptomania em uma menina de 11 anos foi tratada com sucesso com uma associação de sertralina e metilfenidato.

### **METILFENIDATO ► LEVODOPA**

O metilfenidato aumenta os efeitos motores da levodopa, com efeitos mínimos sobre as funções cognitivas ou afetivas.

### **METILFENIDATO ► LISDEXANFETAMINA**

Ver *Lisdexanfetamina* ► *Metilfenidato*.

### **METILFENIDATO ► MODAFINILA**

O metilfenidato demonstrou a possibilidade de atrasar a absorção de modafinila em cerca de 1 hora.

### **METILFENIDATO ► OLANZAPINA**

A olanzapina pode aumentar os efeitos adversos do metilfenidato, e vice-versa.

### **METILFENIDATO ► PRIMIDONA**

O metilfenidato pode inibir o metabolismo da primidona, aumentando seus níveis séricos e o risco de toxicidade.

### **METILFENIDATO ► SIBUTRAMINA**

A combinação pode aumentar o risco de efeitos adversos.

### **METILFENIDATO ► TIORIDAZINA**

A tioridazina pode aumentar os níveis séricos de metilfenidato por meio da inibição de sua hidrólise.

Ver também *Metilfenidato ► Antipsicóticos*.

### **METILFENIDATO ► TOPIRAMATO**

O metilfenidato aumenta os níveis séricos de topiramato, diminuindo seu metabolismo.

### **METILFENIDATO ► TRANILCIPROMINA**

Há risco de crise hipertensiva grave com a associação. Cefaleia e hiperventilação também foram relatadas.

### **METILFENIDATO ► TRIFLUOPERAZINA**

O uso combinado pode aumentar os efeitos colaterais do metilfenidato.

### **METILFENIDATO ► VARFARINA**

A combinação aumenta o risco de sangramento. Sugere-se monitoração do INR.

### **METILFENIDATO ► VENLAFAXINA**

A segurança da associação é desconhecida. Há riscos de efeitos aditivos farmacodinâmicos cardiovasculares. Pode ocorrer perda de peso importante.



# MIANSERINA

A mianserina é metabolizada pelo CYP 2D6.

## **MIANSERINA ► ÁLCOOL**

A administração conjunta de álcool e mianserina pode potencializar os efeitos depressores sobre o SNC de ambas as substâncias.

## **MIANSERINA ► ANTICONCEPCIONAIS ORAIS**

Embora não comprovado, a mianserina foi relacionada como possível causa de falha dos ACOs.

## **MIANSERINA ► ANTI-HIPERTENSIVOS**

Em princípio, não existe interação entre mianserina e agentes anti-hipertensivos como clonidina, guanetidina ou propranolol e metildopa. Todavia, é conveniente monitorar a PA de pacientes hipertensos que façam uso simultâneo dessas classes de medicamentos.

## **MIANSERINA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos ► Mianserina*.

## **MIANSERINA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina ► Mianserina*.

## **MIANSERINA ► CLONIDINA**

Ver *Clonidina ► Mianserina*.

## **MIANSERINA ► FENITOÍNA**

Os níveis séricos de mianserina podem ser reduzidos pelo uso concomitante de fenitoína.

## **MIANSERINA ► FENOBARBITAL**

Os níveis séricos de mianserina podem ser reduzidos pelo uso concomitante de fenobarbital.

### **MIANSERINA ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

A mianserina não deve ser administrada simultaneamente ou dentro de 2 semanas após a interrupção do tratamento com IMAOs.

### **MIANSERINA ► MACONHA**

A administração conjunta pode provocar aumento da sedação.

### **MIANSERINA ► QUETIAPINA**

A combinação pode aumentar a sedação.

### **MIANSERINA ► SERTRALINA**

Há um aumento do risco de descompensação do hipotireoidismo. Monitorar atentamente.

### **MIANSERINA ► TRANILCIPROMINA**

A combinação é contraindicada, pelo risco de síndrome serotoninérgica.

### **MIANSERINA ► TRIEXIFENIDIL**

A combinação de levodopa e triexifenidil no tratamento da DP pode causar quadros psicóticos. A mianserina, um antagonista 5-HT<sub>2</sub>, pode produzir melhora ou até a remissão dos sintomas psicóticos nesses pacientes, inclusive tendo algum efeito no alívio de ECEs.

### **MIANSERINA ► VARFARINA**

Ocasionalmente, a mianserina pode provocar sangramento em pacientes que utilizam varfarina. Esse efeito deve ser lembrado e observado.



# MIRTAZAPINA

A mirtazapina tem efeitos inibitórios mínimos *in vitro* de CYP 1A2 ou CYP 3A4 e é substrato principal de 1A2, 2D6 e 3A4. As reações adversas mais comuns são sedação e ganho de peso, o que deve ser levado em consideração nas interações.

## **MIRTAZAPINA ► ÁLCOOL**

Observou-se aumento da sedação com a associação, podendo haver prejuízo do desempenho psicomotor.

## **MIRTAZAPINA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos ► Mirtazapina*.

## **MIRTAZAPINA ► BARBITÚRICOS**

Observou-se aumento da sedação com a associação, podendo haver prejuízo do desempenho psicomotor.

## **MIRTAZAPINA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos ► Mirtazapina*.

## **MIRTAZAPINA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina ► Mirtazapina*.

## **MIRTAZAPINA ► CETAMINA**

Ver *Cetamina ► Mirtazapina*.

## **MIRTAZAPINA ► CETOCONAZOL**

O cetoconazol pode aumentar os níveis plasmáticos de mirtazapina em cerca de 30%.

## **MIRTAZAPINA ► CIMETIDINA**

Pode ocorrer aumento dos níveis plasmáticos da mirtazapina com a associação.

## **MIRTAZAPINA ► CITALOPRAM**

Ver *Citalopram* ► *Mirtazapina*.

#### **MIRTAZAPINA ► CLONIDINA**

Ver *Clonidina* ► *Mirtazapina*.

#### **MIRTAZAPINA ► ERITROMICINA**

A associação pode resultar em aumento do nível sérico de mirtazapina.

#### **MIRTAZAPINA ► ESCITALOPRAM**

Ver *Escitalopram* ► *Mirtazapina*.

#### **MIRTAZAPINA ► FENELZINA**

Ver *Fenelzina* ► *Mirtazapina*.

#### **MIRTAZAPINA ► FENITOÍNA**

A combinação pode diminuir os níveis séricos de mirtazapina. O mecanismo proposto é a indução de CYP 3A4 pela fenitoína. Pacientes em uso desta podem seguramente ser tratados com mirtazapina. No entanto, a resposta farmacológica à mirtazapina deve ser monitorada mais de perto sempre que a fenitoína for adicionada ou retirada da terapia, e a dosagem de mirtazapina, ajustada conforme necessário.

#### **MIRTAZAPINA ► FLUOXETINA**

Ver *Fluoxetina* ► *Mirtazapina*.

#### **MIRTAZAPINA ► FLUVOXAMINA**

Ver *Fluvoxamina* ► *Mirtazapina*.

#### **MIRTAZAPINA ► HIDROXIZINA**

Ver *Hidroxizina* ► *Mirtazapina*.

#### **MIRTAZAPINA ► LEVODOPA**

Há o relato de um paciente com DP que desenvolveu psicose após a adição de mirtazapina a um regime já crônico de levodopa. Os baixos níveis de serotonina na DP tratada induziriam a hipersensibilização dos receptores, o que, somado ao efeito da mirtazapina, levaria a aumento da transmissão serotoninérgica e a psicose.

#### **MIRTAZAPINA ► LEVOMILNACIPRANO**

Ver *Levomilnaciprano* ► *Mirtazapina*.

#### **MIRTAZAPINA ► METOCLOPRAMIDA**

A associação pode aumentar o risco de depressão do SNC por efeito aditivo.

#### **MIRTAZAPINA ► OLANZAPINA**

A combinação aumenta o risco de depressão do SNC.

#### **MIRTAZAPINA ► PAROXETINA**

A combinação pode aumentar o nível sérico da mirtazapina, resultando em aumento de toxicidade. O risco de síndrome serotoninérgica e SNM é maior.

#### **MIRTAZAPINA ► QUETIAPINA**

A combinação pode aumentar a sedação.

#### **MIRTAZAPINA ► RISPERIDONA**

A combinação aumenta o risco de depressão do SNC.

#### **MIRTAZAPINA ► SERTRALINA**

A combinação pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica.

#### **MIRTAZAPINA ► SIBUTRAMINA**

A combinação pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica e SNM.

#### **MIRTAZAPINA ► TRANILCIPROMINA**

A combinação é contraindicada. Deve-se aguardar um período mínimo de 14 dias de retirada da tranilcipromina antes do início da mirtazapina, pelo risco de síndrome serotoninérgica.

#### **MIRTAZAPINA ► VENLAFAXINA**

Deve-se observar o risco de síndrome serotoninérgica e SNM.

#### **MIRTAZAPINA ► VORTIOXETINA**

O uso associado aumenta o efeito serotoninérgico da vortioxetina, podendo causar síndrome serotoninérgica.





# MOCLOBEMIDA

A moclobemida é metabolizada pelos CYP 2C19 e 2D6 e inibe de modo fraco 1A2, 2C19 e 2D6.

## **MOCLOBEMIDA ► ÁLCOOL**

Apenas em dose alta (600 mg/dia) a moclobemida promoveu um leve aumento da sedação alcoólica. Nas doses comumente empregadas, não houve interação, nem mesmo em idosos.

## **MOCLOBEMIDA ► ALMOTRIPTANA**

Pode haver um aumento das concentrações plasmáticas de almotriptana com a associação.

## **MOCLOBEMIDA ► AMINAS SIMPATICOMIMÉTICAS**

Evidências limitadas sugerem que pode haver aumento da PA em pacientes recebendo simpaticomiméticos (efedrina, fenilefrina) e moclobemida. Esses aumentos parecem não ser tão significativos como os observados com os IMAOs não seletivos. A efedrina e a fenilefrina têm sido usadas para controlar hipotensão pós-cirúrgica em pacientes que utilizam moclobemida (não utilizada no dia da cirurgia). O fabricante da moclobemida orienta evitar o uso associado com simpaticomiméticos de ação indireta (efedrina, pseudoefedrina e fenilpropanolamina). Parece não haver interação com os de ação direta (adrenalina).

## **MOCLOBEMIDA ► ANESTÉSICOS**

Estudos com animais sugerem que a moclobemida potencializa as ações da petidina, uma substância que costuma ser utilizada em anestesia, razão pela qual ela deve ser suspensa 24 horas antes da realização desse tipo de procedimento. Já a morfina e a fentanila parecem seguras com o uso associado de moclobemida. Inalantes anestésicos (tiopentona, meto-hexita, propofol), relaxantes musculares (suxametônio) e aminas simpaticomiméticas vasopressoras (efedrina) têm sido utilizados com segurança com a moclobemida.

### **MOCLOBEMIDA ► ANTICONCEPCIONAIS ORAIS**

Parece não ocorrer nenhuma interação significativa. Além disso, a eficácia dos ACOs é preservada durante o uso de moclobemida.

### **MOCLOBEMIDA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Moclobemida*.

### **MOCLOBEMIDA ► ANTI-HIPERTENSIVOS**

A moclobemida pode ser prescrita com segurança a pacientes usando agentes anti-hipertensivos, como  $\beta$ -bloqueadores, tiazídicos e nifedipino.

### **MOCLOBEMIDA ► ANTIPSICÓTICOS**

Ainda que não ocorram interações clínicas relevantes, observou-se aumento dos efeitos colaterais, como hipotensão, taquicardia, sonolência, tremores e constipação intestinal, com a associação.

### **MOCLOBEMIDA ► BUPROPIONA**

Ver *Bupropiona* ► *Moclobemida*.

### **MOCLOBEMIDA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Moclobemida*.

### **MOCLOBEMIDA ► CIMETIDINA**

Existe uma clara interação entre moclobemida e cimetidina, pois ambas utilizam a mesma via de metabolização. Uma única dose oral de cimetidina é capaz de aumentar em até 100% a concentração plasmática de moclobemida. Se for necessário empregar a moclobemida em um paciente pré-tratado com cimetidina, é recomendável iniciar com as doses terapêuticas mais baixas, fazendo-se lentamente os ajustes necessários.

### **MOCLOBEMIDA ► CITALOPRAM**

Ver *Citalopram* ► *Moclobemida*.

### **MOCLOBEMIDA ► CLOMIPRAMINA**

Há relato de síndrome serotoninérgica grave com o uso concomitante. A combinação não deve ser utilizada.

Ver também *Moclobemida* ► *Antidepressivos Tricíclicos*.

### **MOCLOBEMIDA ► DESVENLAFAXINA**

Ver *Desvenlafaxina* ► *Moclobemida*.

#### **MOCLOBEMIDA ► DEXTROMETORFANO**

A moclobemida inibe o metabolismo do dextrometorfano. Por esse motivo, ocorreram casos isolados de reações graves sobre o SNC, o que torna a combinação contraindicada.

#### **MOCLOBEMIDA ► DEXTROPROPOXIFENO**

Pode ocorrer potencialização dos efeitos do dextropropoxifeno na associação com a moclobemida, que, portanto, deve ser evitada.

#### **MOCLOBEMIDA ► DIGOXINA**

Parece não ocorrer interação relevante com o uso associado de digoxina e moclobemida. Observou-se pequeno aumento dos efeitos adversos desta última: alteração do sono, necessidade de urinar à noite, fadiga e boca seca.

#### **MOCLOBEMIDA ► DULOXETINA**

Essas substâncias não devem ser utilizadas em conjunto, pelo risco de síndrome serotoninérgica. Um relato de caso descreve o desenvolvimento de síndrome serotoninérgica em uma mulher que utilizou a última dose de moclobemida durante a noite anterior e iniciou duloxetina na manhã seguinte.

#### **MOCLOBEMIDA ► ECSTASY**

Há relatos de mortes decorrentes do uso de moclobemida e *ecstasy*.

#### **MOCLOBEMIDA ► FENILEFRINA**

Ver *Moclobemida* ► *Aminas Simpaticomiméticas*.

#### **MOCLOBEMIDA ► FLUOXETINA**

Ver *Fluoxetina* ► *Moclobemida*.

#### **MOCLOBEMIDA ► FLUVOXAMINA**

Ver *Fluvoxamina* ► *Moclobemida*.

Ver também *Moclobemida* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

#### **MOCLOBEMIDA ► GLIBENCLAMIDA**

Parece não ocorrer nenhuma interação relevante no uso combinado de moclobemida e hipoglicemiantes orais.

## **MOCLOBEMIDA ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

Há relato de 3 casos fatais de síndrome serotoninérgica com a associação desses fármacos.

Ver também *Moclobemida* ► *Citalopram*.

Ver também *Moclobemida* ► *Fluvoxamina*.

Ver também *Moclobemida* ► *Paroxetina*.

Ver também *Moclobemida* ► *Sertralina*.

## **MOCLOBEMIDA ► LEVODOPA**

Parece haver boa tolerância com o uso combinado de moclobemida e levodopa.

## **MOCLOBEMIDA ► LEVOMEPRMAZINA**

Ver *Levomepromazina* ► *Moclobemida*.

## **MOCLOBEMIDA ► LINEZOLIDA**

O fabricante contraindica o uso simultâneo com fármacos que inibam a MAO-A ou a MAO-B, ou dentro de 2 semanas do uso destas, pois pode haver atividade adicional sobre a MAO.

## **MOCLOBEMIDA ► LÍTIO**

Ver *Lítio* ► *Moclobemida*.

## **MOCLOBEMIDA ► OPIOIDES**

A associação entre moclobemida e petidina pode desencadear síndrome serotoninérgica, devendo ser evitada. Há relatos de depressão respiratória e efeitos depressores sobre o SNC com a associação de IMAOs e opioides. A combinação deve ser monitorada com cuidado.

## **MOCLOBEMIDA ► PAROXETINA**

Essa combinação tem sido sugerida para o tratamento de depressão refratária. Entretanto, essa associação pode provocar um aumento de efeitos adversos, dos quais insônia, cefaleia, náuseas, boca seca e mioclonia são os mais comuns. Deve-se ter cuidado quanto à possibilidade de síndrome serotoninérgica.

Ver também *Moclobemida* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

### **MOCLOBEMIDA ► PIMOZIDA**

Ainda que não ocorram interações clínicas relevantes, foi observado aumento dos efeitos colaterais, como hipotensão, taquicardia, sonolência, tremores e constipação intestinal, com o uso combinado de moclobemida e APs. Há um relato de caso de uma associação fatal de sertralina, moclobemida e pimozida.

### **MOCLOBEMIDA ► SELEGILINA**

A selegilina apresenta alguma atividade inibitória sobre a MAO-A. Os efeitos dessa combinação são estatisticamente maiores do que os da monoterapia com moclobemida. Contudo, devido à potencialização aditiva de ambas as substâncias sobre a tiramina, a administração concomitante só deve ser feita na vigência de restrições dietéticas.

### **MOCLOBEMIDA ► SERTRALINA**

A combinação é contraindicada, devido ao risco de síndrome serotoninérgica.

Ver também *Moclobemida ► Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

### **MOCLOBEMIDA ► TIRAMINA**

A ingestão de quantidades de tiramina consideravelmente maiores do que as que costumam ser encontradas em alimentos provocou menor elevação da PA do que a provocada por atividades físicas normais. A moclobemida tem pouco poder para potencializar o efeito hipertensor da tiramina. Foi verificado que 150 mg de tiramina (300 g de queijo gorgonzola) elevaram a PA em 30 mmHg, quando ingeridos juntamente com moclobemida.

### **MOCLOBEMIDA ► TRANILCIPROMINA**

Recomenda-se esperar 1 semana após a suspensão do IMAO, em função do risco de síndrome serotoninérgica.

### **MOCLOBEMIDA ► TRAZODONA**

Recomendação semelhante à dos ADTs.

Ver *Moclobemida ► Antidepressivos Tricíclicos*.

### **MOCLOBEMIDA ► TRIPTANAS**

A moclobemida aumenta os níveis séricos das triptanas, havendo desde a recomendação de nunca utilizá-las de modo concomitante (rizatriptana, sumatriptana) a evitar o uso concomitante (zolmitriptana) ou simplesmente observar a possibilidade de efeitos colaterais (almotriptana).

## **MOCLOBEMIDA ► VENLAFAXINA**

Os fabricantes declaram que a venlafaxina e a moclobemida não devem ser usadas em conjunto e que há possibilidade de ocorrerem reações adversas, em especial síndrome serotoninérgica. Recomendam um intervalo de 14 dias entre o término do tratamento com moclobemida e o início da venlafaxina e um intervalo de 7 dias antes de se iniciar o uso de moclobemida após venlafaxina.



# MODAFINILA

A modafinila é substrato do CYP 3A4. Inibe de modo fraco CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2E1 e 3A4 e de modo forte o 2C19. Também é um indutor fraco de 1A2, 2B6 e 3A4.

## **MODAFINILA ► ACETATO DE LEVOMETADIL**

Os pacientes podem estar em risco de *torsades de pointes* com essa associação. Deve-se monitorar de perto sintomas como tontura, palpitações e desmaios. Recomenda-se muito cuidado ao usá-los.

## **MODAFINILA ► ANTICONCEPCIONAIS**

A modafinila pode induzir a isoenzima que metaboliza os anticoncepcionais hormonais (3A4), provocando falha na função contraceptiva (pode ocorrer com anticoncepcionais hormonais orais, *depot* ou implantes).

## **MODAFINILA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos ► Modafinila*.

## **MODAFINILA ► ANTIRRETROVIRAIS**

A modafinila pode diminuir o efeito dos antirretrovirais. Sugere-se pesquisar interações com medicações específicas. Pode ocorrer interação com nelfinavir, lopinavir, amprenavir, atazanavir, efavirenz, etravirina, fosamprenavir e saquinavir.

## **MODAFINILA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos ► Modafinila*.

Ver *Modafinila ► Diazepam*.

Ver *Modafinila ► Midazolam*.

## **MODAFINILA ► BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO**

Os bloqueadores dos canais de cálcio podem ter seus níveis diminuídos pela modafinila, por serem medicamentos metabolizados pelo 3A4.

#### **MODAFINILA ► BUSPIRONA**

A buspirona pode ter seus níveis diminuídos pela modafinila, por ser um medicamento metabolizado pela isoenzima CYP 3A4.

#### **MODAFINILA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Modafinila*.

#### **MODAFINILA ► CETOCONAZOL**

O cetoconazol pode aumentar o nível sérico da modafinila, pelo fato de ser um inibidor do 3A4.

#### **MODAFINILA ► CICLOSPORINA**

A ciclosporina pode ter seus níveis diminuídos pela modafinila, pelo fato de ser um medicamento metabolizado pelo 3A4.

#### **MODAFINILA ► CITALOPRAM**

Ver *Citalopram* ► *Modafinila*.

#### **MODAFINILA ► CLOPIDOGREL**

O clopidogrel pode perder seu efeito como antiagregante plaquetário, já que necessita da metabolização pelo CYP 2C19 para sua ativação e efeito. Deve-se evitar a associação.

#### **MODAFINILA ► CLOZAPINA**

Ver *Clozapina* ► *Modafinila*.

#### **MODAFINILA ► DEXAMETASONA**

A dexametasona pode diminuir o nível sérico da modafinila, pelo fato de ser um indutor do CYP 3A4.

#### **MODAFINILA ► DIAZEPAM**

O diazepam, por ser metabolizado pelo CYP 2C19, pode ter seus níveis séricos elevados e sua metabolização retardada. O monitoramento da toxicidade é necessário.

Ver também *Benzodiazepínicos* ► *Modafinila*.

#### **MODAFINILA ► DILTIAZEM**

A modafinila diminui o efeito do diltiazem.



### **MODAFINILA ► FENITOÍNA**

A fenitoína, por ser metabolizada pelo CYP 2C19, pode ter seus níveis séricos elevados e sua metabolização retardada. O monitoramento da toxicidade é necessário.

### **MODAFINILA ► FENOBARBITAL**

O fenobarbital pode diminuir o nível sérico da modafinila, pelo fato de ser um indutor do CYP 3A4.

### **MODAFINILA ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

Não existem estudos sobre essa interação.

### **MODAFINILA ► ITRACONAZOL**

O itraconazol pode aumentar o nível sérico da modafinila, pelo fato de ser um inibidor 3A4.

### **MODAFINILA ► LOVASTATINA**

A lovastatina pode ter seus níveis diminuídos pela modafinila, pelo fato de ser um medicamento metabolizado pelo CYP 3A4.

### **MODAFINILA ► METILFENIDATO**

Ver *Metilfenidato* ► *Modafinila*.

### **MODAFINILA ► MIDAZOLAM**

O midazolam pode ter seus níveis diminuídos pela modafinila, pelo fato de ser um medicamento metabolizado pelo 3A4.

Ver também *Benzodiazepínicos* ► *Modafinila*.

### **MODAFINILA ► NIFEDIPINO**

O nifedipino pode ter seus níveis diminuídos pela modafinila, pelo fato de ser um medicamento metabolizado pelo CYP 3A4.

### **MODAFINILA ► OXCARBAZEPINA**

Pode haver diminuição do nível sérico da modafinila, pelo fato de a oxcarbazepina induzir o CYP 3A4.

### **MODAFINILA ► PIMOZIDA**

A modafinila pode aumentar as concentrações séricas de pimozida.

### **MODAFINILA ► PROPRANOLOL**

O propranolol, por ser metabolizado pelo CYP 2C19, pode ter seus níveis séricos elevados e sua metabolização retardada. O monitoramento da toxicidade é necessário.

### **MODAFINILA ► RANOLAZINA**

A ranolazina pode ter seus níveis diminuídos pela modafinila, pelo fato de ser um medicamento metabolizado pelo CYP 3A4.

### **MODAFINILA ► RIFAMPICINA**

A rifampicina pode diminuir o nível sérico da modafinila, pelo fato de ser indutor do CYP 3A4.

### **MODAFINILA ► SINVASTATINA**

A sinvastatina pode ter seus níveis diminuídos pela modafinila, pelo fato de ser um medicamento metabolizado pelo CYP 3A4.

### **MODAFINILA ► TAMOXIFENO**

O tamoxifeno pode ter seus níveis diminuídos pela modafinila, pelo fato de ser um medicamento metabolizado pelo CYP 3A4. O mesmo pode ocorrer com o toremifeno.

### **MODAFINILA ► TIAGABINA**

O *clearance* de tiagabina aumenta na presença de indutores enzimáticos hepáticos, como a modafinila. Deve-se monitorar a associação.

### **MODAFINILA ► TOREMIFENO**

Ver *Modafinila* ► *Tamoxifeno*.

### **MODAFINILA ► TRIAZOLAM**

O triazolam pode sofrer diminuição do nível sérico e perda de efeito quando associado a modafinila.

### **MODAFINILA ► VARFARINA**

O nível plasmático de varfarina pode aumentar, pois ela é metabolizada pelo CYP 2C19, que pode estar inibido pela modafinila. Deve-se controlar alterações no tempo de protrombina com regularidade nos primeiros meses da associação e sempre que houver aumento da dose de modafinila. O paciente também deve ser orientado a relatar ao médico sinais de sangramento ou hematomas atípicos.



# NALMEFENO

Após a administração oral, o nalmefeno sofre metabolismo extenso e rápido para o principal metabólito (nalmefeno 3-O-glicuronídeo), com a enzima UGT2B7 sendo a principal responsável pela conversão e com as enzimas UGT1A3 e UGT1A8 como contribuintes menores. Uma pequena proporção de nalmefeno é convertida em nalmefeno 3-O-sulfato por sulfatação e para nornalmefeno pela CYP 3A4/5. Aconselha-se precaução na coadministração de nalmefeno com um inibidor potente de UGT2B7. Não são previstas interações clinicamente relevantes entre nalmefeno, ou seus metabólitos, e medicamentos concomitantemente administrados metabolizados por enzimas ou transportadores de membrana CYP P450 e UGT5. Não há estudos *in vivo* de interação medicamentosa.

## **NALMEFENO ► ÁCIDO MECLOFENÂMICO**

Ocorre aumento significativo da exposição ao nalmefeno. É improvável que represente um problema com o uso ocasional, mas, em um tratamento concomitante de longo prazo, o potencial para aumento na exposição de nalmefeno não pode ser excluído.

## **NALMEFENO ► ÁLCOOL**

Não existe interação farmacocinética clinicamente relevante entre nalmefeno e álcool.

## **NALMEFENO ► DEXAMETASONA**

O uso concomitante tem potencial para levar a concentrações plasmáticas subterapêuticas de nalmefeno.

## **NALMEFENO ► DICLOFENACO**

A associação leva a aumento significativo da exposição ao nalmefeno. É improvável que represente um problema com o uso ocasional, mas, em um tratamento concomitante de longo prazo, o potencial para aumento na exposição de nalmefeno não pode ser excluído.

## **NALMEFENO ► FENOBARBITAL**

O uso concomitante pode levar a concentrações plasmáticas subterapêuticas de

nalmefeno.

#### **NALMEFENO ► FLUCONAZOL**

A associação implica aumento significativo da exposição ao nalmefeno. É improvável que represente um problema com o uso ocasional, mas, em um tratamento concomitante de longo prazo, o potencial para aumento na exposição de nalmefeno não pode ser excluído.

#### **NALMEFENO ► MEDROXIPROGESTERONA**

A associação implica aumento significativo da exposição ao nalmefeno. É improvável que represente um problema com o uso ocasional, mas, em um tratamento concomitante de longo prazo, o potencial para aumento na exposição de nalmefeno não pode ser excluído.

#### **NALMEFENO ► OMEPRAZOL**

O uso concomitante pode levar a concentrações plasmáticas subterapêuticas de nalmefeno.

#### **NALMEFENO ► OPIOIDES**

Se o nalmefeno for administrado concomitantemente com agonistas opioides, o paciente pode não obter o efeito destes.

#### **NALMEFENO ► RIFAMPICINA**

O uso concomitante pode levar a concentrações plasmáticas subterapêuticas de nalmefeno.



# NALTREXONA

## **NALTREXONA ► ACAMPROSATO**

Ver *Acamprosato* ► *Naltrexona*.

## **NALTREXONA ► ÁLCOOL**

A naltrexona é um antagonista opioide que pode ser utilizado no tratamento do alcoolismo. Sua ação consiste em aumentar a sedação causada pelo álcool e em reduzir os efeitos agradáveis de sua utilização. Porém, deve-se estar atento ao uso concomitante de fármacos hepatotóxicos.

## **NALTREXONA ► ANTIPSICÓTICOS**

A associação entre naltrexona e APs no tratamento da esquizofrenia resultou em exacerbação temporária dos sintomas negativos, sem nenhum benefício aparente.

## **NALTREXONA ► ANTIRRETROVIRAIS**

Diferentemente do que acontece com a metadona, a naltrexona não altera os níveis séricos de AZT. Estudos *in vitro* sugerem que a naltrexona pode ter efeito aditivo com AZT e indinavir. Estudos *in vivo* são necessários para confirmar esse achado.

## **NALTREXONA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Naltrexona*.

## **NALTREXONA ► BUPRENORFINA**

Ver *Buprenorfina* ► *Naltrexona*.

## **NALTREXONA ► CLONIDINA**

Ver *Clonidina* ► *Naltrexona*.

## **NALTREXONA ► CLORPROMAZINA**

Ver *Clorpromazina* ► *Naltrexona*.

### **NALTREXONA ► COCAÍNA**

A naltrexona não alterou os efeitos subjetivos e nem os fisiológicos da intoxicação por cocaína, não sendo indicada para tratar a dependência da droga.

### **NALTREXONA ► DISSULFIRAM**

Ver *Dissulfiram* ► *Naltrexona*.

### **NALTREXONA ► DROPERIDOL**

Há aumento do risco de alterar o intervalo QT no ECG quando utilizados de forma concomitante.

### **NALTREXONA ► FENTANILA**

Ver *Naltrexona* ► *Opioides*.

### **NALTREXONA ► FLUOXETINA**

Ver *Fluoxetina* ► *Naltrexona*.

### **NALTREXONA ► IBUPROFENO**

A naltrexona é capaz de prolongar o efeito analgésico do ibuprofeno, por meio de um mecanismo desconhecido.

### **NALTREXONA ► INTERFERON**

O IFN- $\alpha$  é um potente quimioterápico que tem, no entanto, limitações de dose em função dos efeitos adversos que produz. Por suspeitar-se que esses efeitos estejam ligados ao sistema neurotransmissor opioide, empregou-se a naltrexona em pacientes com neoplasias hematológicas que estivessem usando IFN- $\alpha$ . Houve, na maioria dos casos, remissão completa ou moderada dos efeitos colaterais, bem como melhora cognitiva.

### **NALTREXONA ► MACONHA**

A naltrexona não altera os níveis plasmáticos do THC, porém aumenta os efeitos subjetivos do uso da maconha.

### **NALTREXONA ► MEPERIDINA**

Ver *Naltrexona* ► *Opioides*.

### **NALTREXONA ► METADONA**

Ver *Metadona* ► *Naltrexona*.

Ver *Naltrexona* ► *Opioides*.

### **NALTREXONA ► MORFINA**

Ver *Naltrexona* ► *Opioides*.

### **NALTREXONA ► OPIOIDES**

A naltrexona deve ser evitada em pacientes utilizando opioides, pois pode precipitar síndrome de abstinência aguda. Quando utilizada em transtornos aditivos, o paciente deve estar livre de opioides por, no mínimo, 7 a 10 dias. Além disso, deve ser descontinuada 48 horas antes de uma cirurgia que envolva analgesia com opioides. Pacientes em uso de naltrexona podem não se beneficiar do uso de opioides. A dose necessária para analgesia, nesses casos, pode ser maior do que a habitual, e os parafeitos, como depressão respiratória, tornam-se mais profundos e prolongados.

### **NALTREXONA ► PETIDINA**

Ver *Naltrexona* ► *Opioides*.

### **NALTREXONA ► TIORIDAZINA**

Quando usadas de forma concomitante, podem ocorrer letargia e sonolência.



# NICOTINA

A nicotina é um substrato (menor) de diversos CYP, como 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4. Também é inibidor (fraco) de 2A6 e 2E1. Daí sua grande possibilidade de interferir de algum modo no metabolismo de várias substâncias.

## **NICOTINA ► ADENOSINA**

A nicotina pode piorar reações de taquicardia ou dor torácica relacionadas à adenosina.

## **NICOTINA ► ÁLCOOL**

Estudos com animais mostram haver tolerância cruzada entre essas substâncias. Em humanos, seus efeitos subjetivos parecem ser aditivos. A nicotina diminui os efeitos sedativos do álcool.

## **NICOTINA ► ASENAPINA**

Ver *Asenapina* ► *Nicotina*.

## **NICOTINA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Nicotina*.

## **NICOTINA ► BETABLOQUEADORES**

A nicotina diminui os efeitos anti-hipertensivos e bradicárdicos dos  $\beta$ -bloqueadores, pelo aumento da liberação de catecolaminas. O fumo acelera a metabolização do propranolol por indução das enzimas hepáticas, levando a redução clinicamente significativa dos efeitos deste.

## **NICOTINA ► BUPROPIONA**

Ver *Bupropiona* ► *Nicotina*.

## **NICOTINA ► CAFEÍNA**

A goma de nicotina e a cafeína têm efeitos aditivos nos parâmetros cardiovasculares. A nicotina diminui o efeito estimulante provocado pela cafeína.



### **NICOTINA ► CLOZAPINA**

Assim como o hábito de fumar, a reposição de nicotina pode diminuir os níveis séricos da clozapina.

### **NICOTINA ► COCAÍNA**

A nicotina transdérmica diminui as sensações de “altos” e de “estímulo” e aumenta a latência dos efeitos e da euforia causados pela cocaína, sem alterar seus efeitos na frequência cardíaca, na PA, na temperatura corporal ou em sua concentração sérica.

### **NICOTINA ► CORTICOSTEROIDES**

Assim como o hábito de fumar, a reposição de nicotina pode aumentar as concentrações dos corticosteroides.

### **NICOTINA ► DULOXETINA**

Ver *Duloxetine* ► *Nicotina*.

### **NICOTINA ► ERGOTAMINAS**

Devido às propriedades vasoconstritoras da nicotina, pode haver resposta isquêmica aumentada com essa combinação.

### **NICOTINA ► FLUVOXAMINA**

Ver *Fluvoxamina* ► *Nicotina*.

### **NICOTINA ► FUROSEMIDA**

A nicotina diminui a diurese, podendo reduzir os efeitos da furosemida.

### **NICOTINA ► HALOPERIDOL**

Ver *Haloperidol* ► *Nicotina*.

### **NICOTINA ► INSULINA**

A nicotina diminui a velocidade de absorção da insulina subcutânea, possivelmente por vasoconstrição.

### **NICOTINA ► MEMANTINA**

Ver *Memantina* ► *Nicotina*.

### **NICOTINA ► OLANZAPINA**

A olanzapina é um substrato do CYP 1A2. O cigarro induz a ação desse CYP,

aumentando a metabolização de olanzapina e diminuindo sua concentração sérica, resultando em diminuição significativa de seu efeito AP. A cessação do tabagismo pode acarretar aumento dos efeitos adversos da olanzapina.

#### **NICOTINA ► OPIOIDES**

O fumo diminui os efeitos analgésicos dos opioides, provavelmente pela ação estimulante da nicotina.

Ver *Metadona* ► *Nicotina*.

#### **NICOTINA ► RILUZOL**

O uso de tabaco pode levar a aumento nas concentrações séricas do riluzol.

#### **NICOTINA ► VARENICLINA**

A combinação de reposição de nicotina e vareniclina esteve associada, em um estudo, ao aumento de efeitos colaterais como cefaleia, vômitos, tonturas, dispneia e fadiga, levando a um maior número de abandonos precoces de tratamento, segundo um dos *sites* pesquisados. Outro estudo não encontrou essa maior incidência de efeitos colaterais com a combinação.



# OLANZAPINA

A olanzapina é substrato maior de CYP 1A2 e menor de 2D6. Ela também inibe de modo fraco os CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4.

## **OLANZAPINA ► ÁCIDO VALPROICO**

Ver *Ácido Valproico ► Olanzapina*.

## **OLANZAPINA ► ÁLCOOL**

O álcool promove leve aumento na absorção da olanzapina (25%). Deve-se evitar seu uso, pois há potencialização da sonolência e da hipotensão postural.

## **OLANZAPINA ► ANESTÉSICOS INALATÓRIOS (DESFLURANO, ENFLURANO, ÉTER DIETÍLICO, HALOTANO, ISOFLURANO, ÓXIDO NITROSO, SEVOFLURANO)**

A olanzapina pode potencializar os efeitos hipotensores dos anestésicos inalatórios.

## **OLANZAPINA ► ANTICOLINÉRGICOS**

O uso concomitante de APs e anticolinérgicos pode resultar na soma de seus efeitos anticolinérgicos (constipação, íleo paralítico, *delirium*). A combinação deve ser observada com cautela.

## **OLANZAPINA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos ► Olanzapina*.

## **OLANZAPINA ► ANTI-HIPERTENSIVOS**

Os anti-hipertensivos podem potencializar a hipotensão ortostática causada pela olanzapina.

Lisinopril e olanzapina podem causar pancreatite. O uso combinado potencializa esse risco. Há um relato de pancreatite aguda associada a tal combinação. Foi referida acatisia induzida por olanzapina, a qual foi tratada com sucesso com propranolol.

#### **OLANZAPINA ► ARIPIPAZOL**

Ver *Aripiprazol* ► *Olanzapina*.

#### **OLANZAPINA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Olanzapina*.

#### **OLANZAPINA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Olanzapina*.

#### **OLANZAPINA ► CIMETIDINA**

A cimetidina pode aumentar as concentrações séricas de olanzapina, por inibição de múltiplos sistemas e pela redução do fluxo sanguíneo hepático.

#### **OLANZAPINA ► CIPROFLOXACINO**

O ciprofloxacino, um potente inibidor do CYP 1A2, pode aumentar as concentrações de olanzapina.

#### **OLANZAPINA ► CLONIDINA**

Ver *Clonidina* ► *Olanzapina*.

#### **OLANZAPINA ► CONTRASTES IODADOS**

A olanzapina, em uso concomitante com contrastes iodados, pode aumentar o risco de convulsões. Se possível, os APs devem ser diminuídos 48 horas antes do exame e retomados somente após 24 horas.

#### **OLANZAPINA ► DROPERIDOL**

A associação deve ser evitada, em função do risco aumentado de QT longo, *torsades de pointes* e parada cardíaca.

#### **OLANZAPINA ► ESCOPOLAMINA**

Ver *Olanzapina* ► *Anticolinérgicos*.

#### **OLANZAPINA ► FLUOXETINA**

Ver *Fluoxetina* ► *Olanzapina*.

#### **OLANZAPINA ► FLUVOXAMINA**

Ver *Fluvoxamina* ► *Olanzapina*.

#### **OLANZAPINA ► HALOPERIDOL**

Ver *Haloperidol* ► *Olanzapina*.

#### **OLANZAPINA ► LAMOTRIGINA**

Ver *Lamotrigina* ► *Olanzapina*.

#### **OLANZAPINA ► LEVODOPA**

A olanzapina pode antagonizar os efeitos da levodopa e dos demais agonistas dopaminérgicos.

#### **OLANZAPINA ► LÍTIO**

Ver *Lítio* ► *Olanzapina*.

#### **OLANZAPINA ► METADONA**

Ver *Metadona* ► *Olanzapina*.

#### **OLANZAPINA ► METILFENIDATO**

Ver *Metilfenidato* ► *Olanzapina*.

#### **OLANZAPINA ► MIRTAZAPINA**

Ver *Mirtazapina* ► *Olanzapina*.

#### **OLANZAPINA ► NICOTINA**

Ver *Nicotina* ► *Olanzapina*.

#### **OLANZAPINA ► OMEPRAZOL**

O omeprazol pode aumentar a eliminação da olanzapina.

#### **OLANZAPINA ► PAROXETINA**

Não há alteração dos níveis desses fármacos quando usados de forma concomitante. Efeitos colaterais comuns com o uso de paroxetina, como retardo ejaculatório, podem ser agravados com tal combinação.

#### **OLANZAPINA ► PROPOFOL**

A olanzapina pode potencializar os efeitos hipotensores do anestésico.

#### **OLANZAPINA ► RITONAVIR**

O ritonavir reduz de forma significativa as concentrações séricas de olanzapina, sendo

necessário aumento da dose do AP.

#### **OLANZAPINA ► SIBUTRAMINA**

A olanzapina parece aumentar as concentrações séricas de sibutramina e de seus metabólitos.

#### **OLANZAPINA ► TOPIRAMATO**

Essa combinação pode ser utilizada para reduzir os efeitos de ganho de peso em pacientes que necessitam do uso de olanzapina.

#### **OLANZAPINA ► TRAMADOL**

O uso concomitante desses fármacos está associado a maior risco de síndrome serotoninérgica.

#### **OLANZAPINA ► VILAZODONA**

A associação pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica e SNM.



# ONDANSETRONA

A ondansetrona é metabolizada por múltiplas enzimas hepáticas do CYP P450, tais como CYP 3A4, CYP 2D6 e CYP 1A2. Por conta disso, a inibição enzimática ou a redução da atividade de uma dessas enzimas costuma ser compensada pela atividade de outras enzimas, o que resulta em pouca ou nenhuma mudança no *clearance* desse fármaco.

## ONDANSETRONA ► ALIMENTOS

A biodisponibilidade da ondansetrona torna-se levemente aumentada na presença de alimentos.

## ONDANSETRONA ► CARBAMAZEPINA

Ver *Carbamazepina* ► *Ondansetrona*.

## ONDANSETRONA ► CITALOPRAM

Ver *Citalopram* ► *Ondansetrona*.

## ONDANSETRONA ► CLOZAPINA

Ver *Clozapina* ► *Ondansetrona*.

## ONDANSETRONA ► FENITOÍNA

O *clearance* da ondansetrona foi aumentado, e as concentrações plasmáticas, diminuídas.

## ONDANSETRONA ► RIFAMPICINA

O *clearance* da ondansetrona foi aumentado, e as concentrações plasmáticas, diminuídas.

## ONDANSETRONA ► TOPIRAMATO

Ver *Topiramato* ► *Ondansetrona*.

## ONDANSETRONA ► TRAMADOL

A ondansetrona parece reduzir o efeito analgésico do tramadol.

### **ONDANSETRONA ► VENLAFAXINA**

A ondansetrona foi eficaz contra os sintomas decorrentes da descontinuação do tratamento com venlafaxina, como náuseas, cefaleia, desconforto gastrointestinal e diarreia.





# OXCARBAZEPINA

A oxcarbazepina é estruturalmente derivada da carbamazepina, mas apresenta menos efeitos sobre o CYP 3A4, com menor número de interações medicamentosas. Ela também pode agir como um inibidor do CYP 2C19. Por apresentar a possibilidade de causar hiponatremia, deve-se atentar ao seu uso com outros medicamentos que também apresentem esse paraefeito, especialmente em idosos.

## **OXCARBAZEPINA ► ÁCIDO VALPROICO**

Ver *Ácido Valproico* ► *Oxcarbazepina*.

## **OXCARBAZEPINA ► ANTICONCEPCIONAIS**

A oxcarbazepina diminui os níveis de etinilestradiol e levonorgestrel em até 50%. Pode haver falha na eficácia dos ACOs. Mulheres que estejam em uso de oxcarbazepina e desejam usar ACO devem tomar pelo menos 50 µg de etinilestradiol. Os implantes deste são contraindicados nesses casos. A recomendação para o uso de injeções de medroxiprogesterona é que elas sejam aplicadas a cada 10 semanas, em vez de 12 semanas.

## **OXCARBAZEPINA ► ANTIPSICÓTICOS**

A oxcarbazepina pouco induz o metabolismo dos APs.

## **OXCARBAZEPINA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Oxcarbazepina*.

## **OXCARBAZEPINA ► BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO**

A oxcarbazepina pode induzir o metabolismo do felodipino e do verapamil, diminuindo seus níveis séricos. O verapamil produz diminuição de 20% nos níveis séricos de oxcarbazepina.

## **OXCARBAZEPINA ► BUPRENORFINA**

Ver *Buprenorfina* ► *Oxcarbazepina*.

### **OXCARBAZEPINA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Oxcarbazepina*.

### **OXCARBAZEPINA ► CICLOSPORINA**

Um relato de caso demonstrou que, após 14 dias da introdução de oxcarbazepina em um paciente que recebeu transplante renal, os níveis de ciclosporina foram diminuídos. Essa situação foi rapidamente corrigida com uma pequena redução da dose de oxcarbazepina e aumento da dose de ciclosporina. Outro relato de caso refere diminuição dos níveis de ciclosporina em uma paciente que havia sido submetida a transplante e que necessitava do uso de oxcarbazepina para prevenir convulsões.

### **OXCARBAZEPINA ► CITALOPRAM**

Ver *Citalopram* ► *Oxcarbazepina*.

Ver *Oxcarbazepina* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

### **OXCARBAZEPINA ► DULOXETINA**

Ver *Duloxetine* ► *Oxcarbazepina*.

### **OXCARBAZEPINA ► ESCITALOPRAM**

Ver *Escitalopram* ► *Oxcarbazepina*.

### **OXCARBAZEPINA ► FENELZINA**

Ver *Oxcarbazepina* ► *Inibidores da Monoaminooxidase*.

### **OXCARBAZEPINA ► FENITOÍNA**

A oxcarbazepina parece inibir o metabolismo da fenitoína, resultando em concentrações séricas elevadas. Os níveis de fenitoína aumentaram em até 40% quando a oxcarbazepina foi administrada em doses acima de 1.200 mg/dia. Pode ser necessária diminuição da dose de fenitoína. Esta, por sua vez, pode induzir o metabolismo da oxcarbazepina, diminuindo seus níveis séricos.

### **OXCARBAZEPINA ► FENOBARBITAL**

A oxcarbazepina parece inibir o metabolismo do fenobarbital, com aumento sérico deste de aproximadamente 15%. O fenobarbital, por sua vez, pode diminuir a concentração plasmática da oxcarbazepina em cerca de 40%.

### **OXCARBAZEPINA ► FLUOXETINA**

Ver *Fluoxetine* ► *Oxcarbazepina*.

Ver *Oxcarbazepina* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

#### **OXCARBAZEPINA ► FLUVOXAMINA**

Ver *Fluvoxamina* ► *Oxcarbazepina*.

Ver *Oxcarbazepina* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

#### **OXCARBAZEPINA ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

Deve ser evitado o uso concomitante de oxcarbazepina e IMAOs, devido à semelhança da primeira com ADTs.

Ver *Oxcarbazepina* ► *Tranilcipromina*.

#### **OXCARBAZEPINA ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

Como a oxcarbazepina apresenta risco aumentado de causar hiponatremia, e dado o potencial de os ISRSs também causarem reduções no sódio sérico, a combinação desses medicamentos deve ser observada, devido ao aumento do risco de SIADH. A oxcarbazepina provoca aumento modesto dos níveis séricos de citalopram.

#### **OXCARBAZEPINA ► LAMOTRIGINA**

Ver *Lamotrigina* ► *Oxcarbazepina*.

#### **OXCARBAZEPINA ► MODAFINILA**

Ver *Modafinila* ► *Oxcarbazepina*.

#### **OXCARBAZEPINA ► TRANILCIPROMINA**

O fabricante da tranilcipromina contraindica a associação.

Ver *Oxcarbazepina* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

#### **OXCARBAZEPINA ► VARFARINA**

Não foram registradas interações clinicamente significativas.

#### **OXCARBAZEPINA ► VENLAFAXINA**

Deve-se monitorar os níveis de sódio. A combinação pode aumentar o risco de SIADH, hiponatremia, síndrome serotoninérgica e SNM.

#### **OXCARBAZEPINA ► VORTIOXETINA**

A oxcarbazepina diminui o nível da vortioxetina por aumento do metabolismo. Deve-se

considerar o aumento da vortioxetina caso seja indicada a coadministração e usar com cautela.



# OXIBATO DE SÓDIO

O oxibato de sódio não parece inibir substancialmente os CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A. Não há dados consistentes sobre outras possíveis interações farmacocinéticas. Um efeito colateral que deve ser observado é o da possibilidade de aumento do efeito depressor do SNC quando associado a outros medicamentos com esse mesmo potencial.

## **OXIBATO DE SÓDIO ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Oxibato de Sódio*.

## **OXIBATO DE SÓDIO ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Oxibato de Sódio*.

## **OXIBATO DE SÓDIO ► PROMETAZINA**

Ocorre aumento dos efeitos de ambos os medicamentos por sinergismo farmacodinâmico, com risco de depressão do SNC.

## **OXIBATO DE SÓDIO ► ZOLPIDEM**

A associação é contraindicada, pelo risco de depressão respiratória e do SNC, alteração no funcionamento psicomotor e outros efeitos aditivos.



# PALIPERIDONA

A paliperidona é metabolizada pela gpP e, em menor grau, pelo CYP 2D6.

## **PALIPERIDONA ► ÁLCOOL**

Deve ser evitada a ingestão de álcool, devido ao risco de intoxicação do SNC.

## **PALIPERIDONA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos ► Paliperidona*.

## **PALIPERIDONA ► ANTI-HIPERTENSIVOS**

Os anti-hipertensivos podem potencializar a hipotensão ortostática causada pela paliperidona.

## **PALIPERIDONA ► ANTIPARKINSONIANOS (AMANTADINA, LEVODOPA E AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS ERGOLÍNICOS E NÃO ERGOLÍNICOS)**

A paliperidona pode antagonizar os efeitos desses agentes, pois é um bloqueador dopaminérgico, reduzindo os efeitos dos antiparkinsonianos.

## **PALIPERIDONA ► ANTIPSICÓTICOS**

O uso combinado eleva o risco de prolongamento do intervalo QT, sedação, ECEs e SNM. Deve ser evitada a associação com tioridazina e pimozida.

## **PALIPERIDONA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos ► Paliperidona*.

## **PALIPERIDONA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina ► Paliperidona*.

## **PALIPERIDONA ► CISAPRIDA**

A associação deve ser evitada, devido ao risco de prolongamento do intervalo QT.

## **PALIPERIDONA ► DRONEDARONA**

A associação deve ser evitada, devido ao risco de prolongamento do intervalo QT.

### **PALIPERIDONA ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

Existe risco de prolongamento do intervalo QT tanto pela paliperidona quanto pelos ISRSs. Essa associação deve ser monitorada.

### **PALIPERIDONA ► LÍTIO**

Ver *Lítio* ► *Paliperidona*.

### **PALIPERIDONA ► METOCLOPRAMIDA**

A metoclopramida pode aumentar o risco de ECEs e SNM.

### **PALIPERIDONA ► PIMOZIDA**

A associação eleva o risco de prolongamento do intervalo QT, ECEs e SNM, devendo ser evitada.

### **PALIPERIDONA ► RISPERIDONA**

Não é recomendado o uso concomitante com risperidona, devido ao risco de exposição adicional a paliperidona.

### **PALIPERIDONA ► VARDENAFILA**

Deve-se evitar a combinação ou optar por uma alternativa: a combinação pode aumentar os níveis plasmáticos de vardenafila, potencializando o risco de efeitos adversos. Pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT e de arritmias cardíacas.

### **PALIPERIDONA ► ZIPRASIDONA**

Recomenda-se evitar a ziprasidona em combinação com outros agentes que também aumentam o risco de prolongamento do intervalo QT no ECG.



# PAROXETINA

A paroxetina é um substrato maior do CYP 2D6, inibindo-o fortemente. Inibe de modo moderado o CYP 2B6 e de modo fraco os CYP 1A2, 2C9, 2C19 e 3A4.

## **PAROXETINA ► ÁLCOOL**

Pode haver aumento nos efeitos do álcool, como sedação e maior período de reação.

## **PAROXETINA ► ANFETAMINAS**

O uso combinado de ISRSs e anfetaminas pode ocasionar síndrome serotoninérgica ou aumento dos efeitos tóxicos das anfetaminas.

## **PAROXETINA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

As concentrações plasmáticas dos ADTs são aumentadas de forma significativa durante o tratamento combinado com paroxetina, em virtude da inibição da enzima CYP 2D6.

## **PAROXETINA ► ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES**

A paroxetina não apresenta interações com os AINEs. No entanto, a combinação de ISRSs com AINEs pode aumentar o risco de sangramento gastrointestinal, devendo haver atenção para a possibilidade dessa situação.

## **PAROXETINA ► ARIPIRAZOL**

Ver *Aripiprazol* ► *Paroxetina*.

## **PAROXETINA ► ASENAPINA**

Ver *Asenapina* ► *Paroxetina*.

## **PAROXETINA ► ATOMOXETINA**

Ver *Atomoxetina* ► *Paroxetina*.

## **PAROXETINA ► BENZATROPINA**

Foi relatado um caso de delírio com a associação. O ISRS aumenta os níveis da benztropina por inibição do CYP 2D6.



## **PAROXETINA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

## **PAROXETINA ► BUPROPIONA**

Ver *Bupropiona* ► *Paroxetina*.

## **PAROXETINA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Paroxetina*.

## **PAROXETINA ► CIMETIDINA**

A combinação pode aumentar os níveis séricos de paroxetina, potencializando os efeitos adversos.

## **PAROXETINA ► CIPROEPTADINA**

A combinação pode diminuir a eficácia da paroxetina. Ciproeptadina pode ser usada para o manejo dos efeitos adversos sexuais da paroxetina.

## **PAROXETINA ► CLOPIDOGREL**

A combinação aumenta o risco de sangramento (efeito sinérgico do anticoagulante com a ação antiplaquetária da paroxetina).

## **PAROXETINA ► CLORPROMAZINA**

Os ISRSs podem inibir o metabolismo dos neurolépticos fenotiazínicos, em especial pela via do CYP 2D6. Isso pode ocasionar aumento da toxicidade dos APs.

## **PAROXETINA ► CLOZAPINA**

Ver *Clozapina* ► *Paroxetina*.

## **PAROXETINA ► DARUNAVIR**

O darunavir parece não ter seus níveis afetados pela paroxetina. Esta, entretanto, pode ter seus níveis séricos diminuídos com o uso combinado.

## **PAROXETINA ► DEXTROMETORFANO**

O uso combinado desses medicamentos pode causar sintomas parecidos com a síndrome serotoninérgica, possivelmente pelo efeito aditivo em relação à serotonina.

## **PAROXETINA ► DIGOXINA**

O uso associado pode aumentar os níveis séricos de digoxina e os riscos de toxicidade

com esta.

#### **PAROXETINA ► DONEPEZIL**

Ver *Donepezil* ► *Paroxetina*.

#### **PAROXETINA ► DULOXETINA**

Ver *Duloxetina* ► *Paroxetina*.

#### **PAROXETINA ► ERVA-DE-SÃO-JOÃO (HIPÉRICO)**

Há risco de síndrome serotoninérgica com a combinação.

#### **PAROXETINA ► FENELZINA**

Ver *Fenelzina* ► *Paroxetina*.

Ver *Paroxetina* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

#### **PAROXETINA ► FENITOÍNA**

A biodisponibilidade da paroxetina pode ser levemente diminuída pela fenitoína, e os níveis de fenitoína podem ser elevados pela paroxetina, em alguns casos induzindo toxicidade.

#### **PAROXETINA ► FENOBARBITAL**

A biodisponibilidade da paroxetina pode estar levemente diminuída, implicando redução de 25% nas concentrações plasmáticas. Os barbitúricos, por serem indutores de enzimas hepáticas, diminuem em 10% a biodisponibilidade da paroxetina em indivíduos saudáveis, o que pode determinar a necessidade de doses maiores do antidepressivo.

#### **PAROXETINA ► FLECAINIDA**

A paroxetina, por inibir o CYP 2D6, pode aumentar os níveis de flecainida, causando efeitos colaterais como arritmias.

#### **PAROXETINA ► FLUFENAZINA**

Ver *Flufenazina* ► *Paroxetina*.

#### **PAROXETINA ► FLUOXETINA**

Ver *Fluoxetina* ► *Paroxetina*.

#### **PAROXETINA ► GALANTAMINA**

Ver *Galantamina* ► *Paroxetina*.

#### **PAROXETINA ► HALOPERIDOL**

Ver *Haloperidol* ► *Paroxetina*.

#### **PAROXETINA ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

Os riscos da associação entre ISRSs e IMAOs têm sido bem demonstrados, inclusive riscos fatais relacionados com a possibilidade de síndrome serotoninérgica grave. Os ISRSs não devem ser utilizados antes de 14 dias da descontinuação de IMAOs não seletivos, e estes não devem ser iniciados antes de 14 dias da descontinuação da paroxetina. Outros ISRSs terão intervalos diferentes, dependendo de suas meias-vidas.

Ver também *Fenelzina* ► *Paroxetina*.

#### **PAROXETINA ► LEVODOPA, CARBIDOPA**

Há um relato de alucinações visuais em uma paciente após essa associação.

#### **PAROXETINA ► LEVOMEPRMAZINA**

Ver *Levomepromazina* ► *Paroxetina*.

#### **PAROXETINA ► LINEZOLIDA**

A combinação de linezolida com paroxetina, assim como com fluoxetina, está relacionada com a ocorrência de síndrome serotoninérgica, inclusive pouco tempo após a suspensão do ISRS. Recomendam-se 2 semanas de intervalo entre a suspensão do ISRS e o início da linezolida. A combinação deve ser evitada.

#### **PAROXETINA ► LÍLIO**

Ver *Lítio* ► *Paroxetina*.

Ver *Lítio* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

#### **PAROXETINA ► METADONA**

Ver *Metadona* ► *Paroxetina*.

Ver *Paroxetina* ► *Opioides*.

#### **PAROXETINA ► METILFENIDATO**

Ver *Metilfenidato* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

#### **PAROXETINA ► METILTIONINA**

A metiltionina e medicamentos da mesma classe (azul de metileno) apresentam atividades inibidoras da MAO, havendo risco de síndrome serotoninérgica quando utilizada com um ISRS.

#### **PAROXETINA ► METOPROLOL**

A paroxetina pode elevar os níveis séricos e os efeitos do metoprolol. Os efeitos adversos deste devem ser monitorados.

#### **PAROXETINA ► MIRTAZAPINA**

Ver *Mirtazapina* ► *Paroxetina*.

#### **PAROXETINA ► MOCLOBEMIDA**

Ver *Moclobemida* ► *Paroxetina*.

#### **PAROXETINA ► MOLINDONA**

Há um relato de ocorrência de ECEs graves com o uso simultâneo de paroxetina e molindona.

#### **PAROXETINA ► OLANZAPINA**

Ver *Olanzapina* ► *Paroxetina*.

#### **PAROXETINA ► OPIOIDES**

Alguns opioides podem apresentar atividade serotoninérgica, havendo possibilidade de síndrome serotoninérgica. A combinação de paroxetina e tramadol pode aumentar o risco de SNM e síndrome serotoninérgica, bem como de convulsões. Pode aumentar, ainda, os níveis de tramadol ou diminuir os metabólitos, aumentando a toxicidade ou alterando sua eficácia.

Ver também *Metadona* ► *Paroxetina*.

#### **PAROXETINA ► PERFENAZINA**

Há aumento dos níveis séricos da perfenazina da ordem de 2 a 13 vezes. Evidencia-se risco aumentado de síndrome serotoninérgica, SNM, arritmias cardíacas e SIADH.

#### **PAROXETINA ► PIMOZIDA**

A combinação pode aumentar os níveis séricos de pimozida, potencializando seu efeito colateral de risco de prolongamento do intervalo QT, o que pode aumentar a possibilidade de arritmias malignas, tornando a combinação não recomendada.

### **PAROXETINA ► PROMETAZINA**

Há aumento do nível sérico de prometazina, com maior risco de arritmias, prolongamento do intervalo QT, SIADH, síndrome serotoninérgica e SNM.

### **PAROXETINA ► RISPERIDONA**

A paroxetina pode aumentar os níveis séricos de risperidona, potencializando o risco de eventos adversos, síndrome serotoninérgica e SNM. No entanto, é uma associação usada no tratamento de TOC e tricotilomania.

### **PAROXETINA ► RITONAVIR**

O ritonavir pode aumentar os níveis séricos de paroxetina.

### **PAROXETINA ► SIBUTRAMINA**

A combinação deve ser evitada, pelo risco de síndrome serotoninérgica.

### **PAROXETINA ► SUVOREXANT**

Em indivíduos saudáveis, doses de até 40 mg de suvorexant e 20 mg de paroxetina não demonstraram alterações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas clinicamente significativas.

### **PAROXETINA ► TAMOXIFENO**

A paroxetina pode inibir o metabolismo do tamoxifeno em um de seus metabólitos ativos, reduzindo sua eficácia, podendo, inclusive, prejudicar o prognóstico de pacientes com câncer de mama que utilizam essa combinação. Sugere-se que, para pacientes em uso de tamoxifeno para câncer de mama, seja escolhido um antidepressivo que interfira o mínimo ou não interfira na inibição do CYP 2D6.

### **PAROXETINA ► TERBINAFINA**

A terbinafina, um antifúngico, pode aumentar os níveis séricos de paroxetina. Efeitos colaterais devem ser monitorados.

### **PAROXETINA ► TIAZÍDICOS**

A combinação de ISRSs e diuréticos tiazídicos pode aumentar o risco de hiponatremia, tornando-se um quadro grave em alguns casos. Necessita-se de cuidados e monitoramento. Riscos adicionais para essa complicação devem ser observados.

### **PAROXETINA ► TIOPENTAL**

Os barbitúricos, por serem indutores de enzimas hepáticas, diminuem em 10% a

biodisponibilidade da paroxetina em indivíduos saudáveis, o que pode determinar a necessidade de maiores doses do antidepressivo.

#### **PAROXETINA ► TIORIDAZINA**

A paroxetina pode aumentar os níveis séricos da tioridazina, com maior risco de arritmias cardíacas e prolongamento do intervalo QT, bem como de SIADH, SNM e síndrome serotoninérgica.

#### **PAROXETINA ► TRANILCIPROMINA**

Ver *Paroxetina* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

#### **PAROXETINA ► TRIPTANAS**

O uso de ISRSs com triptanas (agonistas de receptores de serotonina) pode resultar em síndrome serotoninérgica.

#### **PAROXETINA ► TRIPTOFANO**

Uma vez que o triptofano pode ser metabolizado em serotonina, seu uso associado a paroxetina pode determinar agitação e efeitos adversos gastrintestinais.

#### **PAROXETINA ► VARFARINA**

A combinação pode aumentar o tempo de protrombina, com maior risco de sangramento.

#### **PAROXETINA ► VENLAFAXINA**

Deve haver cuidado com essa combinação, pelo risco de síndrome serotoninérgica.

#### **PAROXETINA ► ZUCLOPENTIXOL**

Há o relato de um caso de priapismo com a combinação.



# PIMOZIDA

A pimozida é metabolizada, principalmente, via CYP 3A4 e CYP 2D6. Inibidores potentes do CYP 3A4, tais como os antifúngicos azólicos, os antirretrovirais inibidores da protease e os antibióticos macrolídeos, inibem também o metabolismo da pimozida, resultando em níveis plasmáticos muito elevados. É contraindicada a administração concomitante de substâncias que prolonguem o intervalo QT ou que aumentem os níveis séricos da pimozida, pelo risco de arritmia ventricular fatal.

## **PIMOZIDA ► AMIODARONA**

A interação é contraindicada, pois aumenta os níveis da pimozida, com risco de prolongamento do intervalo QT.

## **PIMOZIDA ► ANTIARRÍTMICOS**

A interação é contraindicada, pois aumenta os níveis da pimozida, com risco de prolongamento do intervalo QT.

## **PIMOZIDA ► ANTIBIÓTICOS MACROLÍDEOS**

O uso concomitante deve ser evitado, pelo risco de prolongamento do intervalo QT.

Ver *Pimozida* ► *Claritromicina*.

## **PIMOZIDA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Pimozida*.

## **PIMOZIDA ► ANTIFÚNGICOS AZÓLICOS**

Os antifúngicos azólicos podem inibir o metabolismo da pimozida, o que, possivelmente, resulta no prolongamento do intervalo QT.

## **PIMOZIDA ► ANTIMALÁRICOS**

A associação pode causar maior risco de prolongamento do intervalo QT.

## **PIMOZIDA ► ASTEMIZOL**

A interação é contraindicada, pois aumenta os níveis da pimozida, com risco de prolongamento do intervalo QT.

#### **PIMOZIDA ► AZITROMICINA**

Ver *Pimozida* ► *Antibióticos Macrolídeos*.

#### **PIMOZIDA ► BARBITÚRICOS**

A coadministração pode aumentar a sedação.

#### **PIMOZIDA ► CETOCONAZOL**

Ver *Pimozida* ► *Antifúngicos Azólicos*.

#### **PIMOZIDA ► CISAPRIDA**

A interação é contraindicada, pois aumenta os níveis da pimozida, com risco de prolongamento do intervalo QT.

#### **PIMOZIDA ► CITALOPRAM**

Ver *Citalopram* ► *Pimozida*.

Ver *Pimozida* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

#### **PIMOZIDA ► CLARITROMICINA**

Há 2 relatos de morte súbita após a coadministração de pimozida e claritromicina por 2 dias, devido ao prolongamento do intervalo QT. O metabolismo da pimozida é inibido pela claritromicina.

Ver *Pimozida* ► *Antibióticos Macrolídeos*.

#### **PIMOZIDA ► DISOPIRAMIDA**

A interação é contraindicada, pois aumenta os níveis da pimozida, com risco de prolongamento do intervalo QT.

#### **PIMOZIDA ► DIURÉTICOS**

O uso desses medicamentos pode causar arritmias, já que a pimozida prolonga o intervalo QT, e os diuréticos têm potencial para induzir distúrbios eletrolíticos.

#### **PIMOZIDA ► ERITROMICINA**

Ver *Pimozida* ► *Antibióticos Macrolídeos*.



### **PIMOZIDA ► ESCITALOPRAM**

Ver *Escitalopram* ► *Pimozida*.

### **PIMOZIDA ► FENOTIAZINAS**

A interação é contraindicada, pois aumenta os níveis de pimozida, com risco de prolongamento do intervalo QT.

### **PIMOZIDA ► FLUOXETINA**

Ver *Fluoxetina* ► *Pimozida*.

Ver *Pimozida* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

### **PIMOZIDA ► FLUVOXAMINA**

Ver *Fluvoxamina* ► *Pimozida*.

### **PIMOZIDA ► INIBIDORES DA PROTEASE**

Os inibidores da protease inibem o metabolismo da pimozida, o que pode resultar no prolongamento do intervalo QT.

### **PIMOZIDA ► INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA**

Os inibidores da protease inibem o metabolismo da pimozida, o que pode resultar no prolongamento do intervalo QT.

### **PIMOZIDA ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

A administração conjunta de ISRSs e APs de alta ou baixa potência pode determinar aumento dos níveis séricos dos últimos, devido à inibição da mesma via metabólica de degradação (CYP P450). Esse efeito é mais intenso com a fluoxetina. Deve-se estar atento ao risco de medicamentos que podem alterar o intervalo QT ou à possibilidade de aumento tóxico nos níveis séricos da pimozida. O uso concomitante é contraindicado, pelo risco de prolongamento do intervalo QT.

### **PIMOZIDA ► ITRACONAZOL**

Ver *Pimozida* ► *Antifúngicos Azólicos*.

### **PIMOZIDA ► LEVODOPA**

A pimozida pode, de maneira dose-dependente, prejudicar o efeito antiparkinsoniano da levodopa.

## **PIMOZIDA ► LÍTIO**

Ver *Lítio* ► *Pimozida*.

## **PIMOZIDA ► METADONA**

Ver *Metadona* ► *Pimozida*.

Ver *Pimozida* ► *Opioides*.

## **PIMOZIDA ► MOCLOBEMIDA**

Ver *Moclobemida* ► *Pimozida*.

## **PIMOZIDA ► MODAFINILA**

Ver *Modafinila* ► *Pimozida*.

## **PIMOZIDA ► OPIOIDES**

A coadministração pode aumentar a sedação. O uso concomitante de pimozida e metadona deve ser evitado, pelo risco de prolongamento do intervalo QT.

## **PIMOZIDA ► PALIPERIDONA**

Ver *Paliperidona* ► *Pimozida*.

## **PIMOZIDA ► PAROXETINA**

Ver *Paroxetina* ► *Pimozida*.

Ver *Pimozida* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

## **PIMOZIDA ► PROCAINAMIDA**

A interação é contraindicada, pois aumenta os níveis de pimozida, com risco de prolongamento do intervalo QT.

## **PIMOZIDA ► QUINIDINA**

Dados *in vitro* indicaram que a quinidina diminui o metabolismo da pimozida dependente do CYP 2D6. Níveis elevados de pimozida podem aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT.

## **PIMOZIDA ► RISPERIDONA**

A associação eleva o risco de prolongamento do intervalo QT, de ECEs, de SNM e de sedação, devendo ser evitada.

#### **PIMOZIDA ► SERTINDOL**

A associação é contraindicada, pois aumenta os níveis de pimoza, com risco de prolongamento do intervalo QT.

#### **PIMOZIDA ► SOTALOL**

A interação é contraindicada, pois aumenta os níveis de pimoza, com risco de prolongamento do intervalo QT.

#### **PIMOZIDA ► TERFENADINA**

A interação é contraindicada, pois aumenta os níveis de pimoza, com risco de prolongamento do intervalo QT.

#### **PIMOZIDA ► TOPIRAMATO**

O topiramato diminui os níveis séricos de pimoza, devido à interferência no CYP 3A4.

#### **PIMOZIDA ► TRAZODONA**

A associação pode aumentar o risco de prolongamento do QT e de arritmias cardíacas, estando contraindicada.

#### **PIMOZIDA ► VARDENAFILA**

Deve-se evitar a combinação ou optar por uma alternativa: a combinação pode aumentar os níveis plasmáticos de vardenafila, com maior risco de efeitos adversos, de prolongamento do intervalo QT e de arritmias cardíacas.

#### **PIMOZIDA ► ZIPRASIDONA**

A pimoza e a ziprasidona prolongam o intervalo QT. O uso concomitante é contraindicado.



# PRAMIPEXOL

Menos de 10% da dose ingerida de pramipexol sofre metabolismo hepático, havendo inibição mínima do CYP 2D6.

## **PRAMIPEXOL ► ANTIPSICÓTICOS**

APs podem reduzir a ação de antiparkinsonianos, assim como estes podem reduzir a ação daqueles.

## **PRAMIPEXOL ► CIMETIDINA**

A cimetidina pode aumentar os níveis séricos de pramipexol.

## **PRAMIPEXOL ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

A combinação pode potencializar efeitos hipotensores.

## **PRAMIPEXOL ► MEMANTINA**

Ver *Memantina* ► *Pramipexol*.



# PREGABALINA

## **PREGABALINA ► ÁLCOOL**

Com o uso associado, há possibilidade de adição de efeitos: sedação e/ou alteração da coordenação motora.

## **PREGABALINA ► CLOZAPINA**

A clozapina pode ter seus níveis séricos aumentados com o acréscimo de pregabalina.

## **PREGABALINA ► INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA**

A combinação pode desencadear angioedema.

## **PREGABALINA ► LORAZEPAM**

O uso associado tem possibilidade de adição de efeitos: sedação e/ou alteração da coordenação motora.

## **PREGABALINA ► OXICODONA**

Há possibilidade de potencialização de déficit cognitivo com a associação.

## **PREGABALINA ► TIAZOLIDINEDIONA**

Há maior risco de aumento de peso e de edema periférico. Esse aumento de retenção de líquido pode precipitar ICC.



# PROMETAZINA

A prometazina é um substrato maior de CYP 2D6 e 2B6. Ela também inibe de modo fraco o CYP 2D6.

## **PROMETAZINA ► ÁCIDO LINOLEICO**

O ácido linoleico e seus derivados devem ser utilizados com cuidado em pacientes sob uso de fenotiazinas, pela possibilidade de potencialização do risco de convulsões.

## **PROMETAZINA ► ÁLCOOL**

Com a combinação, há potencialização dos efeitos sedativos de ambos.

## **PROMETAZINA ► AMIODARONA**

Ambos os agentes aumentam o risco de prolongamento do QT, e a amiodarona pode aumentar o efeito da prometazina, afetando o metabolismo do CYP 2D6.

## **PROMETAZINA ► ANFETAMINAS**

Essa combinação determina diminuição dos efeitos de ambas as substâncias, e pode haver risco de arritmia cardíaca ou morte súbita.

## **PROMETAZINA ► ANTIBIÓTICOS**

A prometazina é utilizada para potencializar o efeito de alguns antibióticos contra determinados microrganismos (p. ex., rifampicina para *M. tuberculosis*, ampicilina para *E. coli*, cloroquina para *P. falciparum*). Em pacientes pediátricos, a associação com gentamicina foi capaz de reduzir a recorrência de episódios de pielonefrite na ausência de malformações anatômicas.

## **PROMETAZINA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Prometazina*.

## **PROMETAZINA ► ANTIPARKINSONIANOS (AMANTADINA, LEVODOPA E AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS ERGOLÍNICOS E NÃO ERGOLÍNICOS)**

A prometazina (uma fenotiazina com propriedades antagonistas à dopamina) pode

causar redução da ação dos antiparkinsonianos. Além da redução da ação dos agonistas dopaminérgicos, podem ser potencializados os sintomas parkinsonianos, sendo tal associação desaconselhável.

#### **PROMETAZINA ► ANTIRRETROVIRAIS**

A prometazina não altera a eficácia *in vitro* do zanamivir.

#### **PROMETAZINA ► BARBITÚRICOS**

Com o uso concomitante, há potencialização dos efeitos sedativos de ambas as substâncias.

#### **PROMETAZINA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos ► Prometazina*.

#### **PROMETAZINA ► BROMOCRIPTINA**

Ver *Prometazina ► Antiparkinsonianos*.

#### **PROMETAZINA ► BUPROPIONA**

Ver *Bupropiona ► Prometazina*.

#### **PROMETAZINA ► CAFEÍNA**

A cafeína diminui a sedação causada pela prometazina.

#### **PROMETAZINA ► CITALOPRAM**

Ver *Citalopram ► Prometazina*.

Ver *Prometazina ► Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

#### **PROMETAZINA ► CLONIDINA**

Pode haver potencialização das ações hipotensoras dessas substâncias; há possibilidade de *delirium* com o uso combinado.

#### **PROMETAZINA ► CLOROQUINA**

A prometazina é classicamente associada a cloroquina para evitar o prurido induzido por esta última, bem como por seu efeito antiemético. Além disso, a prometazina pode ser um regulador da resistência à cloroquina.

#### **PROMETAZINA ► CLORPROMAZINA**

Ver *Clorpromazina ► Prometazina*.

### **PROMETAZINA ► EPINEFRINA**

Ambos os fármacos aumentam o risco de prolongamento do intervalo QT, com risco de arritmia cardíaca ou morte súbita. A prometazina diminui o efeito da epinefrina por antagonismo farmacodinâmico, bloqueando a resposta sobre a PA da epinefrina, o que pode resultar em hipotensão grave e taquicardia.

### **PROMETAZINA ► ESCITALOPRAM**

Ver *Escitalopram* ► *Prometazina*.

### **PROMETAZINA ► FENITOÍNA**

A prometazina aumenta os níveis séricos de fenitoína.

### **PROMETAZINA ► FLUMAZENIL**

O flumazenil é um antagonista dos BZDs que, em um relato, foi capaz de reverter um caso de coma por prometazina. Acredita-se que esta deprime o SNC por meio de receptores gabaérgicos, quando o flumazenil consegue antagonizá-la.

### **PROMETAZINA ► FLUOXETINA**

Ver *Fluoxetina* ► *Prometazina*.

Ver *Prometazina* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

### **PROMETAZINA ► FLUVOXAMINA**

Ver *Fluvoxamina* ► *Prometazina*.

### **PROMETAZINA ► HALOPERIDOL**

Ver *Haloperidol* ► *Prometazina*.

### **PROMETAZINA ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

Esses fármacos não devem ser usados concomitantemente, devido à possibilidade de acentuar as propriedades anticolinérgicas da prometazina.

### **PROMETAZINA ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

Os ISRSs podem elevar os níveis séricos das fenotiazinas por inibição de seu metabolismo hepático, em especial pela via do CYP 2D6. Isso pode aumentar seus efeitos e paraefeitos.

### **PROMETAZINA ► LEVODOPA**



Ver *Prometazina* ► *Antiparkinsonianos*.

#### **PROMETAZINA ► LEVOMILNACIPRANO**

Ver *Levomilnaciprano* ► *Prometazina*.

#### **PROMETAZINA ► LISDEXANFETAMINA**

Ver *Lisdexanfetamina* ► *Prometazina*.

#### **PROMETAZINA ► METILDOPA**

Pode haver potencialização dos efeitos hipotensores de ambas as substâncias com a associação.

#### **PROMETAZINA ► METOCLOPRAMIDA**

A combinação pode resultar no aumento da frequência e da intensidade de ECEs.

#### **PROMETAZINA ► MIDODRINA**

Com a combinação, pode haver exacerbação dos efeitos tóxicos da prometazina, por aumento de seus níveis séricos.

#### **PROMETAZINA ► OPIOIDES**

Os efeitos sedativos podem ser potencializados com o uso de prometazina e opioides.

A prometazina pode ser associada a meperidina na sedação oral de crianças clinicamente debilitadas, sendo um pouco menos eficaz naquelas que usam psicofármacos. A associação de clorpromazina ao esquema pode aumentar ainda mais sua eficácia. O emprego dessa associação durante o trabalho de parto como analgesia pode, entretanto, induzir bradicardia fetal e elevação da PA materna. O uso associado de pequenas doses de morfina e prometazina melhora significativamente a tolerância ao exercício de pacientes com DPOC, sem que haja déficit psicomotor significativo.

#### **PROMETAZINA ► OXIBATO DE SÓDIO**

Ver *Oxibato de Sódio* ► *Prometazina*.

#### **PROMETAZINA ► PAROXETINA**

Ver *Paroxetina* ► *Prometazina*.

#### **PROMETAZINA ► PROPRANOLOL**

O propranolol inibe *in vitro* a degradação da prometazina, por inibição da enzima CYP 2D6.

### **PROMETAZINA ► SUCCINILCOLINA**

Pode haver exacerbação dos efeitos da succinilcolina.

### **PROMETAZINA ► SULFATO DE MAGNÉSIO**

O sulfato de magnésio, fármaco utilizado na prevenção de convulsões por eclampsia, pode ter seu uso complicado por hipotensão profunda, pela interação com a prometazina.

### **PROMETAZINA ► SULFONILUREIAS**

Fenotiazinas costumam aumentar os níveis glicêmicos, havendo necessidade de ajuste da dose do hipoglicemiante oral.

### **PROMETAZINA ► TIORIDAZINA**

Ambos os fármacos aumentam o risco de prolongamento do intervalo QTc, os ECEs, o risco de SNM e a sedação.

### **PROMETAZINA ► TOPIRAMATO**

Ambos os agentes aumentam a sedação.

### **PROMETAZINA ► TRAZODONA**

Pode haver efeito hipotensor aditivo e aumento dos níveis séricos de trazodona, com aumento de seus paraefeitos.

### **PROMETAZINA ► ZALEPLONA**

Ensaio clínico demonstram ausência de interação significativa.

### **PROMETAZINA ► ZIPRASIDONA**

Ambos os fármacos aumentam o risco de prolongamento do intervalo QT, os ECEs, o risco de SNM e a sedação.



# QUETIAPINA

O CYP 3A4 é a principal enzima responsável pelo metabolismo da quetiapina. O metabolismo de fármacos que utilizam a mesma enzima pode estar alterado.

## **QUETIAPINA ► ADRENALINA**

Houve relato de 3 casos em que a hipotensão causada pela intoxicação aguda pela quetiapina piorou após a administração de adrenalina. As situações foram resolvidas com o uso de noradrenalina, em vez de adrenalina.

## **QUETIAPINA ► ÁLCOOL**

Devido aos efeitos primários da quetiapina sobre o SNC, deve ser usada com cautela em combinação com o álcool. ECEs também podem ser potencializados.

## **QUETIAPINA ► AMISULPRIDA**

Ver *Amisulprida ► Quetiapina*.

## **QUETIAPINA ► ANTIBIÓTICOS MACROLÍDEOS**

Recomenda-se cautela quando a quetiapina for coadministrada com potentes inibidores do CYP 3A4, como os antibióticos macrolídeos, pois há aumento dos níveis séricos de quetiapina.

## **QUETIAPINA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos ► Quetiapina*.

## **QUETIAPINA ► ANTIFÚNGICOS AZÓLICOS**

Recomenda-se cautela quando a quetiapina for coadministrada com potentes inibidores do CYP 3A4, tal como cetoconazol, itraconazol ou fluconazol, pois há aumento dos níveis séricos de quetiapina.

## **QUETIAPINA ► ANTIPARKINSONIANOS (APOMORFINA, LEVODOPA E AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS ERGOLÍNICOS E NÃO ERGOLÍNICOS)**

A quetiapina diminui os efeitos da apomorfina e da bromocriptina.

#### **QUETIAPINA ► ARIPIPRAZOL**

Ver *Aripiprazol* ► *Quetiapina*.

#### **QUETIAPINA ► ARMODAFINILA**

Ver *Armodafinila* ► *Quetiapina*.

#### **QUETIAPINA ► ASENAPINA**

Ver *Asenapina* ► *Quetiapina*.

#### **QUETIAPINA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Quetiapina*.

#### **QUETIAPINA ► BROMOCRIPTINA**

Ver *Quetiapina* ► *Antiparkinsonianos*.

#### **QUETIAPINA ► BUPRENORFINA**

Ver *Buprenorfina* ► *Quetiapina*.

#### **QUETIAPINA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Quetiapina*.

#### **QUETIAPINA ► CETOCONAZOL**

Ver *Quetiapina* ► *Antifúngicos Azólicos*.

#### **QUETIAPINA ► CIMETIDINA**

A farmacocinética da quetiapina não foi alterada após a coadministração com cimetidina.

#### **QUETIAPINA ► CITALOPRAM**

Ver *Citalopram* ► *Quetiapina*.

#### **QUETIAPINA ► CLARITROMICINA**

Ver *Quetiapina* ► *Antibióticos Macrolídeos*.

#### **QUETIAPINA ► CLONIDINA**

A combinação pode aumentar o risco de hipotensão.

#### **QUETIAPINA ► CLOZAPINA**

A combinação pode aumentar os efeitos de ambas as medicações, incluindo ECEs e SNM.

#### **QUETIAPINA ► CORTICOSTEROIDES**

O uso de glicocorticoides pode reduzir os níveis plasmáticos de quetiapina.

#### **QUETIAPINA ► DROPERIDOL**

A combinação pode aumentar os efeitos de ambas as medicações, incluindo ECEs e SNM.

#### **QUETIAPINA ► ERITROMICINA**

Ver *Quetiapina* ► *Antibióticos Macrolídeos*.

#### **QUETIAPINA ► ERVA-DE-SÃO-JOÃO (HIPÉRICO)**

A combinação pode diminuir o nível de quetiapina.

#### **QUETIAPINA ► ESCITALOPRAM**

Ver *Escitalopram* ► *Quetiapina*.

#### **QUETIAPINA ► FENITOÍNA**

A coadministração de quetiapina e fenitoína causa aumento na depuração da quetiapina. Doses maiores desta podem ser necessárias para o controle dos sintomas.

#### **QUETIAPINA ► FENOBARBITAL**

A coadministração de quetiapina e fenobarbital causa aumentos na depuração de quetiapina. Doses maiores de quetiapina podem ser necessárias para o controle dos sintomas. Se o fenobarbital for suspenso e substituído por um agente não indutor, deve-se reduzir a dose de quetiapina.

#### **QUETIAPINA ► FLUOXETINA**

Ver *Fluoxetina* ► *Quetiapina*.

#### **QUETIAPINA ► FLUVOXAMINA**

Ver *Fluvoxamina* ► *Quetiapina*.

#### **QUETIAPINA ► HALOPERIDOL**

Ver *Haloperidol* ► *Quetiapina*.

### **QUETIAPINA ► INIBIDORES DA PROTEASE**

Os inibidores da protease, por meio da inibição do CYP 3A, podem aumentar as concentrações plasmáticas de quetiapina.

### **QUETIAPINA ► LAMOTRIGINA**

Ver *Lamotrigina* ► *Quetiapina*.

### **QUETIAPINA ► LISDEXANFETAMINA**

Ver *Lisdexanfetamina* ► *Quetiapina*.

### **QUETIAPINA ► LÍTIO**

Ver *Lítio* ► *Quetiapina*.

### **QUETIAPINA ► LOVASTATINA**

A adição de lovastatina causa aumento nos níveis de quetiapina, levando a prolongamento do intervalo QT.

### **QUETIAPINA ► METADONA**

Ver *Metadona* ► *Quetiapina*.

### **QUETIAPINA ► MIANSERINA**

Ver *Mianserina* ► *Quetiapina*.

### **QUETIAPINA ► MIRTAZAPINA**

Ver *Mirtazapina* ► *Quetiapina*.

### **QUETIAPINA ► RIFAMPICINA**

A coadministração de quetiapina e rifampicina causa aumento na depuração de quetiapina. Doses maiores desta podem ser necessárias para o controle dos sintomas. Pode-se reduzir a dose de quetiapina se a rifampicina for suspensa e substituída por um agente não indutor.

### **QUETIAPINA ► RISPERIDONA**

A combinação pode potencializar os efeitos antidopaminérgicos, havendo maior risco de ECEs e SNM. O uso concomitante aumenta a sedação e o prolongamento do QT. Deve-se evitar a combinação em pacientes com fator de risco para prolongamento do QT. Nos demais, recomenda-se cautela.

### **QUETIAPINA ► SERTINDOL**

A combinação pode aumentar os efeitos de ambas as medicações, incluindo ECEs e SNM.

### **QUETIAPINA ► SULPIRIDA**

A combinação pode aumentar os efeitos de ambas as medicações, incluindo ECEs e SNM.

### **QUETIAPINA ► TIORIDAZINA**

A coadministração de quetiapina e tioridazina causa elevações na depuração de quetiapina, diminuindo seus efeitos terapêuticos. Ao mesmo tempo, pode haver potencialização dos efeitos colaterais relacionados com a atividade anticolinérgica de ambas.

### **QUETIAPINA ► TOPIRAMATO**

O topiramato diminui o efeito da quetiapina, pela interação com o CYP 3A4.

### **QUETIAPINA ► VARDENAFILA**

A combinação pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT.

### **QUETIAPINA ► VARFARINA**

A combinação pode potencializar os efeitos anticoagulantes.

### **QUETIAPINA ► VILAZODONA**

A associação pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica e SNM.

### **QUETIAPINA ► ZIPRASIDONA**

A combinação deve ser evitada, pelo risco da associação de substâncias que podem prolongar o intervalo QT.



# RAMELTEON

A principal enzima envolvida no metabolismo do ramelteon é o CYP 1A2. Também há envolvimento do CYP 2C e do CYP 3A4, porém em menor escala.

## **RAMELTEON ► ÁLCOOL**

O álcool potencializa os efeitos sedativos do ramelteon, causando também piora nos prejuízos motores. Não se deve usar em associação.

## **RAMELTEON ► ANTIFÚNGICOS AZÓLICOS**

Os antifúngicos azólicos são potentes inibidores da enzima CYP 2C9, causando aumento dos níveis séricos de ramelteon. Deve-se ter cuidado com a associação.

## **RAMELTEON ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina ► Ramelteon*.

## **RAMELTEON ► DONEPEZIL**

Ver *Donepezil ► Ramelteon*.

## **RAMELTEON ► FLUVOXAMINA**

Ver *Fluvoxamina ► Ramelteon*.

## **RAMELTEON ► RIFAMPICINA**

A rifampicina é um potente indutor do sistema enzimático CYP, causando redução dos níveis séricos de ramelteon e, conseqüentemente, de seu efeito.

## **RAMELTEON ► TOPIRAMATO**

O topiramato diminui os níveis séricos de ramelteon, pela interferência no CYP 3A4.





# RILUZOL

A principal via de metabolização do riluzol é por meio da isoenzima CYP 1A2. Dessa forma, os inibidores do CYP 1A2 podem diminuir potencialmente a taxa de eliminação do riluzol, ao passo que os indutores aumentam sua taxa de eliminação.

## **RILUZOL ► ANTIBIÓTICOS QUINOLONAS**

O uso de quinolonas pode estar associado à diminuição nas concentrações séricas de riluzol.

## **RILUZOL ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Riluzol*.

## **RILUZOL ► CAFEÍNA**

A cafeína pode aumentar as concentrações séricas de riluzol.

## **RILUZOL ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Riluzol*.

## **RILUZOL ► CETOCONAZOL**

O cetoconazol pode aumentar as concentrações séricas de riluzol.

## **RILUZOL ► CIPROFLOXACINO**

O ciprofloxacino pode aumentar as concentrações séricas de riluzol.

## **RILUZOL ► DIAZEPAM**

O diazepam pode aumentar as concentrações séricas de riluzol.

## **RILUZOL ► DICLOFENACO**

A associação entre riluzol e diclofenaco pode aumentar as concentrações séricas de riluzol.

## **RILUZOL ► FENOBARBITAL**

O fenobarbital pode reduzir as concentrações séricas de riluzol.

**RILUZOL ► FLUVOXAMINA**

Ver *Fluvoxamina* ► *Riluzol*.

**RILUZOL ► NICOTINA**

Ver *Nicotina* ► *Riluzol*.

**RILUZOL ► OMEPRAZOL**

O omeprazol pode causar diminuição nas concentrações séricas de riluzol.

**RILUZOL ► RIFAMPICINA**

A associação entre rifampicina e riluzol pode levar a diminuição nas concentrações séricas de riluzol.

**RILUZOL ► TEOFILINA**

A teofilina pode aumentar as concentrações séricas de riluzol.



# RISPERIDONA

A risperidona é metabolizada pela CYP 2D6.

## **RISPERIDONA ► ÁCIDO VALPROICO**

Ver *Ácido Valproico* ► *Risperidona*.

## **RISPERIDONA ► ÁLCOOL**

A administração de risperidona concomitantemente com álcool aumenta o risco de convulsões, sedação e efeitos cardíacos.

## **RISPERIDONA ► AMANTADINA**

A soma de efeitos adversos anticolinérgicos deve ser observada. Os APAs podem diminuir os efeitos dos antiparkinsonianos.

## **RISPERIDONA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Risperidona*.

Ver *Risperidona* ► *Clomipramina*.

## **RISPERIDONA ► ANTI-HIPERTENSIVOS**

Os anti-hipertensivos podem potencializar a hipotensão ortostática causada pela risperidona.

## **RISPERIDONA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Risperidona*.

## **RISPERIDONA ► BUPROPIONA**

Ver *Bupropiona* ► *Risperidona*.

## **RISPERIDONA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Risperidona*.

### **RISPERIDONA ► CIMETIDINA**

A cimetidina, em princípio, eleva os níveis séricos de risperidona, por inibir seu metabolismo hepático, levando-a a perder suas características de APA e aumentando o risco de ECEs.

### **RISPERIDONA ► CITALOPRAM**

Ver *Citalopram* ► *Risperidona*.

### **RISPERIDONA ► CLOMIPRAMINA**

Ambas as substâncias podem prolongar o intervalo QT no ECG. O uso concomitante aumenta o potencial de sedação. Recomenda-se cautela com o uso combinado.

Ver também *Risperidona* ► *Antidepressivos Tricíclicos*.

### **RISPERIDONA ► CLONIDINA**

Ver *Clonidina* ► *Risperidona*.

### **RISPERIDONA ► CLORPROMAZINA**

Ver *Clorpromazina* ► *Risperidona*.

### **RISPERIDONA ► CLOZAPINA**

Ver *Clozapina* ► *Risperidona*.

### **RISPERIDONA ► DONEPEZIL**

Ver *Donepezil* ► *Risperidona*.

### **RISPERIDONA ► FENITOÍNA**

A fenitoína aumenta o metabolismo hepático da risperidona, diminuindo seus níveis séricos.

### **RISPERIDONA ► FENOBARBITAL**

O fenobarbital pode reduzir os níveis séricos de risperidona, pois ativa seu metabolismo hepático. A combinação potencializa os efeitos sedativos de ambos. Recomenda-se cautela.

### **RISPERIDONA ► FLUFENAZINA**

Ver *Flufenazina* ► *Risperidona*.

### **RISPERIDONA ► FLUOXETINA**

Ver *Fluoxetina* ► *Risperidona*.

**RISPERIDONA ► FLUVOXAMINA**

Ver *Fluvoxamina* ► *Risperidona*.

**RISPERIDONA ► GALANTAMINA**

Ver *Galantamina* ► *Risperidona*.

**RISPERIDONA ► HALOPERIDOL**

Ver *Haloperidol* ► *Risperidona*.

**RISPERIDONA ► INDINAVIR**

O indinavir inibe a CYP 2D6 e a CYP 3A4, produzindo aumento nos níveis de risperidona.

**RISPERIDONA ► LEVODOPA E OUTROS AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS**

A risperidona pode diminuir os efeitos da levodopa, por antagonismo farmacodinâmico. Deve-se evitar a associação.

**RISPERIDONA ► LÍTIO**

Ver *Lítio* ► *Risperidona*.

**RISPERIDONA ► METOCLOPRAMIDA**

A combinação aumenta os efeitos antidopaminérgicos de ambas, havendo maior risco de ECEs e SNM. O uso deve ser feito com cautela.

**RISPERIDONA ► MIRTAZAPINA**

Ver *Mirtazapina* ► *Risperidona*.

**RISPERIDONA ► PALIPERIDONA**

Ver *Paliperidona* ► *Risperidona*.

**RISPERIDONA ► PAROXETINA**

A paroxetina pode aumentar os níveis e os efeitos da risperidona, por interferência no metabolismo. Ambas podem prolongar o intervalo QT. Recomenda-se cautela.

**RISPERIDONA ► PIMOZIDA**

Ver *Pimozida* ► *Risperidona*.

#### **RISPERIDONA ► PROPRANOLOL**

Pode ocorrer aumento dos níveis plasmáticos de risperidona, com perda de suas características de APA. Deve-se observar com cautela a soma de efeitos hipotensores.

#### **RISPERIDONA ► QUETIAPINA**

Ver *Quetiapina* ► *Risperidona*.

#### **RISPERIDONA ► RITONAVIR**

O ritonavir pode aumentar os níveis séricos de risperidona via inibição da CYP 2D6. O uso deve ser feito com cautela.

#### **RISPERIDONA ► SERTRALINA**

A sertralina pode aumentar os níveis e os efeitos da risperidona, por afetar o metabolismo via CYP 2D6.

#### **RISPERIDONA ► TIORIDAZINA**

A combinação pode potencializar os efeitos antidopaminérgicos, havendo maior risco de ECEs e SNM. O uso concomitante aumenta a sedação e o prolongamento do QT. Recomenda-se cautela.

#### **RISPERIDONA ► TOPIRAMATO**

A risperidona pode causar aumento nos níveis séricos de topiramato. Este, por sua vez, pode causar redução nos níveis séricos de risperidona. Contudo, tais efeitos não parecem ser clinicamente significativos. A combinação das 2 substâncias pode aumentar o risco de depressão do SNC e prejuízo motor.

#### **RISPERIDONA ► TRIEXIFENIDIL**

O triexifenidil, utilizado em combinação com risperidona, pode potencializar os efeitos anticolinérgicos, levando a toxicidade. Em doses diárias de risperidona superiores a 10 mg e em administração conjunta com APs tradicionais, pode ser necessária a adição de triexifenidil para combater ECEs.

#### **RISPERIDONA ► VENLAFAXINA**

O uso combinado pode resultar em aumento da concentração sérica de risperidona. Recomenda-se cautela com a associação, pois ambas as medicações podem prolongar o intervalo QT.

### **RISPERIDONA ► VILAZODONA**

A associação pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, SNM, SIADH e hiponatremia.

### **RISPERIDONA ► ZIPRASIDONA**

A combinação pode potencializar os efeitos antidopaminérgicos, havendo maior risco de ECEs e SNM. O uso concomitante aumenta a sedação e o prolongamento do QT. Recomenda-se cautela.

### **RISPERIDONA ► ZUCLOPENTIXOL**

A combinação pode potencializar os efeitos antidopaminérgicos, havendo maior risco de ECEs e SNM. O uso concomitante aumenta a sedação e o prolongamento do QT. Recomenda-se cautela.



# RIVASTIGMINA

A rivastigmina não depende do fígado para sua metabolização, não induzindo ou inibindo o sistema microssomal hepático. Essa característica proporciona ao fármaco baixo potencial de interações medicamentosas. Bradicardia, efeitos colinérgicos e diminuição do limiar convulsivante são os sintomas mais preocupantes das interações dos inibidores da colinesterase com outros fármacos.

## **RIVASTIGMINA ► ANESTÉSICOS RELAXANTES MUSCULARES (ATRACÚRIO, VECURÔNIO)**

A associação pode diminuir a eficácia do bloqueador neuromuscular.

## **RIVASTIGMINA ► ANTIÁCIDOS**

A farmacocinética da rivastigmina não sofre influência dos antiácidos.

## **RIVASTIGMINA ► ANTIANGINOSOS**

A farmacocinética da rivastigmina não sofre influência dos antianginosos.

## **RIVASTIGMINA ► ANTICOLINÉRGICOS**

Devido a seu mecanismo de ação, os inibidores da colinesterase, como a rivastigmina, têm o potencial de interferir na atividade de agentes anticolinérgicos, reduzindo sua eficácia.

## **RIVASTIGMINA ► ANTI-HISTAMÍNICOS**

A farmacocinética da rivastigmina não sofre influência dos anti-histamínicos.

## **RIVASTIGMINA ► ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES**

A farmacocinética da rivastigmina não foi influenciada pelos AINEs. Porém, deve-se ter cautela com o uso concomitante, pois a associação pode aumentar o risco de sangramento gastrointestinal.

## **RIVASTIGMINA ► ARIPIIPRAZOL**

Ver *Aripiprazol* ► *Anticolinesterásicos*.



### **RIVASTIGMINA ► BETABLOQUEADORES**

Deve-se ter cautela com o uso concomitante de rivastigmina e  $\beta$ -bloqueadores, pois pode ocorrer alteração na condução cardíaca, aumento do risco de bradicardia, bloqueio AV e broncoespasmo.

### **RIVASTIGMINA ► BETANECOL**

O uso concomitante de inibidores da colinesterase e drogas colinomiméticas, como betanecol, deve ser evitado, pois poderá resultar em hiperestimulação colinérgica, com risco de crise colinérgica por efeito aditivo das drogas.

### **RIVASTIGMINA ► BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO**

A farmacocinética da rivastigmina não sofre influência dos bloqueadores dos canais de cálcio.

### **RIVASTIGMINA ► BUPROPIONA**

Ver *Bupropiona* ► *Rivastigmina*.

### **RIVASTIGMINA ► CICLOBENZAPRINA**

Pode haver diminuição da eficácia da rivastigmina com o uso combinado.

### **RIVASTIGMINA ► CITRATO DE MAGNÉSIO**

A associação pode elevar o risco de convulsões.

### **RIVASTIGMINA ► CLOZAPINA**

A associação pode reduzir a eficácia da rivastigmina e elevar o risco de convulsões.

### **RIVASTIGMINA ► DIPIRIDAMOL**

Com a combinação, pode haver diminuição da eficácia da rivastigmina.

### **RIVASTIGMINA ► DONEPEZIL**

Ver *Donepezil* ► *Rivastigmina*.

### **RIVASTIGMINA ► ENFLURANO**

A associação pode reduzir o efeito bloqueador muscular do anestésico inalatório, diminuindo sua eficácia.

### **RIVASTIGMINA ► ESTRÓGENOS**

A farmacocinética da rivastigmina não sofre influência dos estrógenos.

### **RIVASTIGMINA ► GALANTAMINA**

Ver *Galantamina* ► *Rivastigmina*.

### **RIVASTIGMINA ► HIPOGLICEMIANTES**

A farmacocinética da rivastigmina não sofre influência dos hipoglicemiantes.

### **RIVASTIGMINA ► ISOFLURANO**

A associação pode diminuir o efeito bloqueador muscular do anestésico inalatório, diminuindo sua eficácia.

### **RIVASTIGMINA ► PILOCARPINA**

O uso concomitante de inibidores da colinesterase e drogas colinomiméticas, como a pilocarpina, deve ser evitado, pois pode resultar em hiperestimulação colinérgica, com risco de crise colinérgica por efeito aditivo das drogas.

### **RIVASTIGMINA ► PROCAÍNA**

A associação pode aumentar o risco de toxicidade anestésica local.

### **RIVASTIGMINA ► QUINIDINA**

A associação pode aumentar o risco de hipotensão, bradicardia, bloqueio AV, diarreia e outros efeitos gastrintestinais. Também pode ocorrer redução da eficácia da rivastigmina.

### **RIVASTIGMINA ► SUCCINILCOLINA**

O uso concomitante de inibidores da colinesterase com succinilcolina deve ser evitado, pois pode resultar em hiperestimulação colinérgica, com risco de crise colinérgica por efeito aditivo das drogas.

### **RIVASTIGMINA ► TIAGABINA**

A associação pode elevar o risco de convulsões.

### **RIVASTIGMINA ► TRAMADOL**

A associação pode elevar o risco de convulsões.

### **RIVASTIGMINA ► VARFARINA**

Não foram observadas interações farmacológicas.



# SELEGILINA

A selegilina é um substrato forte do CYP 2B6 e fraco dos CYP 1A2, 2A6, 2C8, 2D6 e 3A4, bem como um inibidor fraco dos CYP 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4.

## SELEGILINA ► AGONISTAS 5-HT

A combinação é contraindicada. O IMAO inibe o metabolismo pré-sináptico de rizatriptana, sumatriptana e zolmitriptana, elevando seus níveis e podendo causar síndrome serotoninérgica. É preciso realizar um intervalo de pelo menos 2 semanas entre a administração dos medicamentos. A sumatriptana injetável pode ser usada concomitantemente com o IMAO; entretanto, o fabricante sugere que sejam utilizadas doses reduzidas de sumatriptana nesse caso. A administração de selegilina de 10 mg por 1 semana não teve efeito sobre a farmacocinética da zolmitriptana. Até 10 mg, a selegilina comporta-se como um IMAO-B. Todavia, em doses maiores, começa a agir como um IMAO-A, aumentando o risco da interação.

## SELEGILINA ► ALIMENTOS

Em doses acima de 10 mg/dia de selegilina, a inibição da MAO pode não ser mais seletiva para a MAO-B, devendo-se, então, evitar o uso concomitante de alimentos ou substâncias contendo tiramina. Mais raramente, pode ocorrer reação com alimentos que contenham alta quantidade de tiramina, mesmo com doses mais baixas.

## SELEGILINA ► AMINAS SIMPATICOMIMÉTICAS

A combinação é contraindicada. As reservas de catecolaminas, aumentadas pelos IMAOs, podem ser liberadas pela ação indireta dos simpaticomiméticos, como a efedrina e a anfetamina. Os IMAOs também interferem no metabolismo hepático e intestinal dos simpaticomiméticos de ação local. Pode ocorrer potencialização dos efeitos simpaticomiméticos.

## SELEGILINA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Selegilina*.

## SELEGILINA ► ANTI-HISTAMÍNICOS

Deve-se evitar a combinação. É indicado um intervalo de 14 dias entre as medicações, pois pode haver aumento do efeito anticolinérgico dos anti-histamínicos.

#### **SELEGILINA ► ANTIPSICÓTICOS**

O uso combinado aumenta o risco de crise convulsiva.

#### **SELEGILINA ► APRACLONIDINA (COLÍRIO)**

A combinação é contraindicada. Não há evidências que demonstrem a interação, mas o fabricante contraindica o uso de apraclonidina com IMAOs.

#### **SELEGILINA ► ATOMOXETINA**

Ver *Atomoxetina* ► *Selegilina*.

#### **SELEGILINA ► BUPROPIONA**

Ver *Bupropiona* ► *Selegilina*.

#### **SELEGILINA ► BUSPIRONA**

Ver *Buspirona* ► *Selegilina*.

#### **SELEGILINA ► CAFEÍNA**

O uso combinado pode aumentar o risco de crise hipertensiva e arritmias.

#### **SELEGILINA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Selegilina*.

#### **SELEGILINA ► CETAMINA**

Ver *Cetamina* ► *Selegilina*.

#### **SELEGILINA ► CLONIDINA**

Deve-se evitar a combinação, devido ao risco de hipertensão grave seguida por hipotensão grave.

#### **SELEGILINA ► ENTACAPONA, TOLCAPONA (INIBIDORES DA METILTRANSFERASE USADOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON)**

A combinação pode inibir o metabolismo das catecolaminas, podendo resultar em níveis elevados dessas substâncias, aumentando a frequência cardíaca e a PA. Deve ser realizado um intervalo de pelo menos 2 semanas entre a administração dos

medicamentos. Porém, se a selegilina for usada em doses que não ultrapassem 10 mg/dia, a associação com entacapona e tolcapona parece segura.

#### **SELEGILINA ► FLUOXETINA**

Ver *Fluoxetina* ► *Selegilina*.

Ver *Selegilina* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina*.

#### **SELEGILINA ► GINSENG**

A administração concomitante pode resultar em mudanças na eficácia do IMAO ou em aumento de seus efeitos tóxicos.

#### **SELEGILINA ► HIPOGLICEMIANTE E INSULINA**

A selegilina parece aumentar a liberação de insulina. A resposta hipoglicêmica à insulina e à sulfonilureia pode ser exacerbada pelo IMAO. Os níveis glicêmicos devem ser monitorados, e o ajuste da dose do hipoglicemiante deve ser feito conforme a necessidade.

#### **SELEGILINA ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E NORADRENALINA**

A associação é contraindicada, pois pode produzir síndrome serotoninérgica. Deve ser realizado um intervalo de pelo menos 2 semanas entre o término da administração de fluvoxamina, citalopram, escitalopram, sertralina ou paroxetina para o início da administração de selegilina. No caso da troca de fluoxetina para selegilina, é necessário respeitar um intervalo de, no mínimo, 5 semanas até o início do IMAO. Um período de 7 dias é recomendado para a mudança de venlafaxina para um IMAO. A troca de um IMAO para um ISRS deve ser feita somente após 2 semanas de *wash-out*. Algumas informações indicam, entretanto, que pacientes com síndromes parkinsonianas raramente apresentam reações adversas graves com a interação.

#### **SELEGILINA ► ISOCARBOXAZIDA**

A combinação é contraindicada, devido ao risco de crise hipertensiva grave.

#### **SELEGILINA ► LEVOMEPROMAZINA**

Ver *Levomepromazina* ► *Selegilina*.

#### **SELEGILINA ► LISDEXANFETAMINA**

Ver *Lisdexanfetamina* ► *Selegilina*.

#### **SELEGILINA ► METILDOPA**

A combinação é contraindicada, devido ao risco de hipertensão grave seguida por hipotensão grave.

#### **SELEGILINA ► METOCLOPRAMIDA**

O uso combinado pode aumentar o risco de crise hipertensiva.

#### **SELEGILINA ► MOCLOBEMIDA**

Ver *Moclobemida* ► *Selegilina*.

#### **SELEGILINA ► OPIOIDES**

A coadministração de selegilina com meperidina ou dextrometorfano é contraindicada, pois pode aumentar a resposta tóxica dos opioides. Os sintomas podem incluir estupor, agitação grave, alucinações e até morte. A maioria dos pacientes não apresenta complicações com a combinação; entretanto, quando a interação ocorre, ela é grave e imediata. A coadministração de selegilina com tramadol diminui o limiar convulsivo e aumenta os níveis de serotonina, elevando o risco de convulsões e de síndrome serotoninérgica. O risco de convulsões com a associação é maior em pacientes com história de epilepsia, traumatismo craniocéfálico, doenças metabólicas, abstinência de álcool ou drogas ou infecções do SNC. A morfina e a metadona parecem ser alternativas mais seguras.

#### **SELEGILINA ► SIBUTRAMINA**

A combinação é contraindicada. O uso concomitante pode resultar em síndrome serotoninérgica. Deve ser respeitado um intervalo de pelo menos 2 semanas entre a administração dos fármacos.

#### **SELEGILINA ► TRAZODONA**

Parece não haver interações clinicamente significativas entre a selegilina e a trazodona. No entanto, como a selegilina é um IMAO seletivo, recomenda-se sempre cautela no uso dessa combinação.

Ver *Trazodona* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

#### **SELEGILINA ► TRIPTOFANO**

O uso concomitante pode causar efeitos aditivos, aumentando os níveis de serotonina e, por conseguinte, desencadeando síndrome serotoninérgica. Entretanto, alguns estudos

demonstram que a associação de IMAOs e triptofano pode ter um efeito positivo no tratamento de depressões refratárias.



# SERTRALINA

A sertralina e a desmetilsertralina são inibidoras discretas do CYP 2D6 quando em doses próximas do limite superior e talvez apresentem um pequeno efeito sobre CYP 1A2, 2C9, 2C10 e 2C19, com menor incidência de interações com outros fármacos do que a fluoxetina e a paroxetina. O metabolismo oxidativo está associado ao CYP 3A4.

## SERTRALINA ► ALIMENTOS

O suco de *grapefruit* inibe o metabolismo da sertralina, aumentando seus níveis séricos *in vitro* e *in vivo*. Não há interações com os demais alimentos.

## SERTRALINA ► AMINAS SIMPATICOMIMÉTICAS

É teoricamente possível um aumento dos níveis séricos das anfetaminas ocasionado pela sertralina.

## SERTRALINA ► ANFETAMINAS

A sertralina aumentou de forma dose-dependente o efeito estimulante motor da anfetamina.

## SERTRALINA ► ANTIBIÓTICOS

A combinação parece ter efeito principalmente em bactérias *Gram-positivas*, em uso isolado ou combinado com antibióticos. Aspectos sinérgicos ocorrem quando do uso em combinação com alguns antimicrobianos.

## SERTRALINA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

O aumento nos níveis séricos dos ADTs promovido pela sertralina é muito pequeno em comparação ao da fluoxetina e da paroxetina: cerca de 0 a 30%, razão pela qual, incluindo o citalopram, deve ser preferida em casos de distúrbios do metabolismo hepático (cirrose, hepatite, idosos ou indivíduos debilitados). Em idosos deprimidos, a sertralina pode aumentar os níveis plasmáticos de nortriptilina, recomendando-se o monitoramento dos níveis séricos deste tricíclico. A sertralina também interage com a desipramina, que, no uso combinado, pode exibir concentração plasmática aumentada. A associação entre ISRSs e ADTs vem sendo utilizada em casos refratários de



depressão e de TOC. Nessas situações, é aconselhada a redução prévia das doses do ADT como forma de evitar quadros de intoxicação e efeitos colaterais indesejáveis.

#### **SERTRALINA ► BENZATROPINA**

Há um relato de síndrome anticolinérgica por diminuição do *clearance* da benztropina no uso associado.

#### **SERTRALINA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Sertralina*.

#### **SERTRALINA ► BUPROPIONA**

Ver *Bupropiona* ► *Sertralina*.

#### **SERTRALINA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Sertralina*.

#### **SERTRALINA ► CIMETIDINA**

A cimetidina reduz a meia-vida da sertralina (26% em um estudo).

#### **SERTRALINA ► CLOZAPINA**

Ver *Clozapina* ► *Sertralina*.

#### **SERTRALINA ► DIGOXINA**

A digoxina, como os ISRSs, liga-se fortemente às proteínas plasmáticas e pode ser por elas deslocada, e vice-versa, com maior risco de efeitos colaterais. A sertralina produz leve diminuição no tempo necessário para a digoxina atingir o pico de concentração plasmática. Essa interação parece não ter maior relevância clínica.

#### **SERTRALINA ► DONEPEZIL**

Ver *Donepezil* ► *Sertralina*.

#### **SERTRALINA ► ERGOTAMINA**

Há um relato de caso de isquemia de membros inferiores e desenvolvimento de ergotismo causados pelo uso concomitante com sertralina.

#### **SERTRALINA ► ERVA-DE-SÃO-JOÃO (HIPÉRICO)**

Há risco de síndrome serotoninérgica com a associação.

### **SERTRALINA ► FENELZINA**

Ver *Sertralina* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

### **SERTRALINA ► FENITOÍNA**

Não houve interação medicamentosa significativa com a fenitoína em um estudo duplo-cego controlado por placebo realizado pelo fabricante. Existem estudos relatando menor redução nos níveis plasmáticos da fenitoína com a sertralina, comparada a outros ISRSs. Foi observada redução significativa nos níveis séricos de sertralina com o uso concomitante de fenitoína.

### **SERTRALINA ► FLUOXETINA**

Ver *Fluoxetina* ► *Sertralina*.

### **SERTRALINA ► FOTOTERAPIA**

Foram relatados efeitos colaterais serotoninérgicos-*like* (diarreia, náusea, confusão).

### **SERTRALINA ► HALOPERIDOL**

Ver *Haloperidol* ► *Sertralina*.

### **SERTRALINA ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

Recomenda-se um intervalo de 2 semanas após tratamento com sertralina antes do uso de IMAOs. Há relatos de síndrome serotoninérgica com a associação de IMAOs e ISRSs, sendo, portanto, contraindicada.

Ver *Sertralina* ► *Fenelzina*.

### **SERTRALINA ► INSULINA**

A associação entre insulina e ISRSs pode alterar os níveis glicêmicos em pacientes diabéticos. Têm sido descritas tanto hipoglicemias como hiperglicemias, bem como reações hiperglicêmicas agudas. O mecanismo é desconhecido. O clínico deve estar atento a essa possibilidade e fazer um controle mais frequente da glicemia no início do tratamento combinado e, se necessário, ajustar a dose de insulina. A sertralina neutralizou o aumento da glicemia induzido pela sobrecarga oral de glicose em ratos.

### **SERTRALINA ► LAMOTRIGINA**

Ver *Lamotrigina* ► *Sertralina*.

### **SERTRALINA ► LEVOTIROXINA**

Há um relato de caso no qual, após a associação de mianserina em um paciente usando

levotiroxina e sertralina, os sintomas do hipotireoidismo retornaram.

#### **SERTRALINA ► LISDEXANFETAMINA**

Ver *Lisdexanfetamina* ► *Sertralina*.

#### **SERTRALINA ► LÍTIO**

Ver *Lítio* ► *Sertralina*.

#### **SERTRALINA ► LOFEPRAMINA**

Foi relatado um caso de hiponatremia secundária a SIADH com a introdução de lofepramina ao tratamento com sertralina. De acordo com a literatura, os idosos estão sob maior risco de desenvolver SIADH em decorrência dessa associação.

#### **SERTRALINA ► METADONA**

Ver *Metadona* ► *Sertralina*.

#### **SERTRALINA ► METILFENIDATO**

Ver *Metilfenidato* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

#### **SERTRALINA ► METOCLOPRAMIDA**

Há um relato de caso no qual uma mulher de 23 anos em uso de metoclopramida iniciou o tratamento com sertralina e teve distonia mandibular. Da mesma forma, foi detectada síndrome serotoninérgica, com alteração do movimento grave (agitação, disartria, diaforese), na coadministração de metoclopramida em paciente sob uso de sertralina.

#### **SERTRALINA ► MIANSERINA**

Ver *Mianserina* ► *Sertralina*.

#### **SERTRALINA ► MIRTAZAPINA**

Ver *Mirtazapina* ► *Sertralina*.

#### **SERTRALINA ► MOCLOBEMIDA**

Ver *Moclobemida* ► *Sertralina*.

#### **SERTRALINA ► PERAZINA**

A sertralina elevou os níveis plasmáticos e cerebrais de perazina em 30 minutos após sua administração em ratos. A administração crônica de sertralina acelera a N-desmetilação da perazina, sendo um potente inibidor da N-desmetilação da perazina,

mas um fraco inibidor da sulfoxidação em microsossomos hepáticos que funcionavam como controle.

#### **SERTRALINA ► PIMOZIDA**

Ver *Pimozida* ► *Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina*.

#### **SERTRALINA ► RIFAMPICINA**

Houve um caso de síndrome de abstinência com a adição de rifampicina à sertralina.

#### **SERTRALINA ► RISPERIDONA**

Ver *Risperidona* ► *Sertralina*.

#### **SERTRALINA ► SUMATRIPTANA**

Há relatos de caso de pacientes apresentando fraqueza, hiper-reflexia, dificuldades de coordenação motora, confusão, ansiedade e agitação após o tratamento concomitante com sertralina e sumatriptana. Deve-se atentar para o risco de síndrome serotoninérgica.

#### **SERTRALINA ► TERFENADINA**

A sertralina é um inibidor moderadamente fraco do metabolismo da terfenadina.

#### **SERTRALINA ► TOLBUTAMIDA**

A sertralina pode ocasionar leve diminuição (16%) nos níveis plasmáticos de tolbutamida.

#### **SERTRALINA ► TRAMADOL**

Há um relato de síndrome serotoninérgica na associação de tramadol e sertralina. O tramadol é metabolizado pela CYP 2D6.

#### **SERTRALINA ► TRANILCIPROMINA**

Ver *Sertralina* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

#### **SERTRALINA ► VARFARINA**

A sertralina administrada com varfarina apresenta discreta elevação em seus níveis séricos, possivelmente por deslocá-la na sua ligação com as proteínas plasmáticas. Pode haver aumento de até 9% no tempo de protrombina e de até 3 pontos no INR. O tempo de protrombina deve ser monitorado nos pacientes que usam tal combinação, para assegurar a integridade da coagulação. A varfarina é metabolizada principalmente pelo CYP 2C9 e pelo CYP 2C10.

## **SERTRALINA ► ZOLPIDEM**

Ainda que o zolpidem seja desprovido de efeitos serotoninérgicos, existem relatos esporádicos de alucinações visuais, com duração média de 7 horas, em pacientes que usaram zolpidem e algum antidepressivo, como sertralina, desipramina, fluoxetina, bupropiona ou venlafaxina. As alucinações associadas ao uso isolado de zolpidem costumam ser menos persistentes, durando, no máximo, 30 minutos. O início de ação é reduzido, e o efeito, aumentado com o uso concomitante.



# SIBUTRAMINA

A CYP 3A4 é a principal isoenzima do CYP P450, responsável pelo metabolismo da sibutramina.

## **SIBUTRAMINA ► ÁLCOOL**

Não houve comprometimento no desempenho cognitivo ou psicomotor quando a sibutramina foi administrada, em dose única, com álcool. Entretanto, não é recomendado o consumo excessivo de bebida alcoólica sob uso de sibutramina.

## **SIBUTRAMINA ► ANTIBIÓTICOS MACROLÍDEOS**

Os macrolídeos inibem a CYP 3A4, diminuindo o metabolismo da sibutramina, com aumento de sua concentração.

## **SIBUTRAMINA ► ANTICONCEPCIONAIS ORAIS**

A supressão da ovulação por contraceptivo esteroide oral não foi inibida pela sibutramina.

## **SIBUTRAMINA ► ANTIFÚNGICOS AZÓLICOS**

Os antifúngicos azólicos usados em combinação com sibutramina inibem o metabolismo desta, aumentando sua concentração sérica.

Ver também *Sibutramina ► Cetoconazol*.

## **SIBUTRAMINA ► CETOCONAZOL**

A administração concomitante de cetoconazol 400 mg/dia e sibutramina 20 mg/dia, em pacientes obesos não complicados, resultou em aumento moderado da concentração máxima em 36 e 19% para essas medicações, respectivamente.

Ver também *Sibutramina ► Antifúngicos Azólicos*.

## **SIBUTRAMINA ► CIMETIDINA**

A cimetidina não altera o metabolismo da sibutramina em grau clinicamente relevante.

#### **SIBUTRAMINA ► CITALOPRAM**

Ver *Citalopram* ► *Sibutramina*.

#### **SIBUTRAMINA ► CLARITROMICINA**

Ver *Sibutramina* ► *Antibióticos Macrolídeos*.

#### **SIBUTRAMINA ► DANAZOL**

O danazol inibe o metabolismo da sibutramina, produzindo aumento em sua concentração.

#### **SIBUTRAMINA ► DI-HIDROERGOTAMINA**

Há risco de síndrome serotoninérgica com o uso combinado.

#### **SIBUTRAMINA ► DILTIAZEM**

O diltiazem inibe o metabolismo da sibutramina, produzindo aumento em sua concentração.

#### **SIBUTRAMINA ► DULOXETINA**

Ver *Duloxetina* ► *Sibutramina*.

#### **SIBUTRAMINA ► EFEDRINA**

Recomenda-se atenção ao usar esses fármacos em associação com outros medicamentos que possam aumentar a PA e a frequência cardíaca.

#### **SIBUTRAMINA ► ERITROMICINA**

Ver *Sibutramina* ► *Antibióticos Macrolídeos*.

#### **SIBUTRAMINA ► ESCITALOPRAM**

Ver *Escitalopram* ► *Sibutramina*.

#### **SIBUTRAMINA ► FENTANILA**

Há risco de síndrome serotoninérgica com o uso combinado.

#### **SIBUTRAMINA ► FLUCONAZOL**

Ver *Sibutramina* ► *Antifúngicos Azólicos*.

#### **SIBUTRAMINA ► FLUOXETINA**

Ver *Fluoxetina* ► *Sibutramina*.

#### **SIBUTRAMINA ► FLUPENTIXOL**

Ver *Flupentixol* ► *Sibutramina*.

#### **SIBUTRAMINA ► FLUVOXAMINA**

Ver *Fluvoxamina* ► *Sibutramina*.

#### **SIBUTRAMINA ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

O uso concomitante é contraindicado, devendo-se descontinuar o IMAO pelo menos 2 semanas antes de iniciar a sibutramina, ou interromper a sibutramina pelo menos 2 semanas antes de administrar o IMAO.

#### **SIBUTRAMINA ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

Há risco de síndrome serotoninérgica com a associação.

#### **SIBUTRAMINA ► ITRACONAZOL**

Ver *Sibutramina* ► *Antifúngicos Azólicos*.

#### **SIBUTRAMINA ► LÍTIO**

Ver *Lítio* ► *Sibutramina*.

#### **SIBUTRAMINA ► MEPERIDINA**

Há risco de síndrome serotoninérgica com a associação.

#### **SIBUTRAMINA ► METILFENIDATO**

Ver *Metilfenidato* ► *Sibutramina*.

#### **SIBUTRAMINA ► MIRTAZAPINA**

Ver *Mirtazapina* ► *Sibutramina*.

#### **SIBUTRAMINA ► OLANZAPINA**

Ver *Olanzapina* ► *Sibutramina*.

#### **SIBUTRAMINA ► OUTROS AGENTES SEROTONÉRGICOS (DEXTROMETORFANO, PENTAZOCINA, SUMATRIPTANA, TRIPTOFANO, ZOLMITRIPTANA)**

Há risco de síndrome serotoninérgica com a associação.



### **SIBUTRAMINA ► PAROXETINA**

Ver *Paroxetina* ► *Sibutramina*.

### **SIBUTRAMINA ► PROPOXIFENO**

O propoxifeno inibe o metabolismo da sibutramina, produzindo aumento em sua concentração.

### **SIBUTRAMINA ► SELEGILINA**

Ver *Selegilina* ► *Sibutramina*.

### **SIBUTRAMINA ► VENLAFAXINA**

Ambas as substâncias aumentam os níveis de serotonina, elevando o risco de síndrome serotoninérgica. A combinação é contraindicada, a menos que os benefícios superem os riscos.

### **SIBUTRAMINA ► VERAPAMIL**

O verapamil inibe o metabolismo da sibutramina, produzindo aumento em sua concentração.



# SILDENAFILA

O metabolismo da sildenafil é mediado, principalmente, pelos CYP 3A4 (via primária) e CYP 2C9 (via secundária).

## **SILDENAFILA ► ÁLCOOL**

É recomendado não consumir mais do que o equivalente a 2 *drinks* 1 hora antes da administração de sildenafil. Entretanto, o uso de sildenafil 50 mg não potencializou o efeito hipotensor do álcool em indivíduos saudáveis.

## **SILDENAFILA ► ALFABLOQUEADORES**

Há maior risco de hipotensão sintomática com o uso concomitante desses fármacos.

## **SILDENAFILA ► ANTIÁCIDOS**

Doses únicas de antiácidos (hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio) não exerceram efeito sobre a biodisponibilidade da sildenafil.

## **SILDENAFILA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Sildenafil*.

## **SILDENAFILA ► ANTIFÚNGICOS AZÓLICOS**

Os antifúngicos azólicos, inibidores específicos do CYP 3A4, reduzem o *clearance* da sildenafil, com aumento de sua concentração plasmática, mas sem relatos de aumento na incidência de efeitos adversos.

## **SILDENAFILA ► BETABLOQUEADORES**

Não há alteração da farmacocinética da sildenafil com o uso concomitante de  $\beta$ -bloqueadores.

## **SILDENAFILA ► BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO**

Não há alteração da farmacocinética da sildenafil com o uso concomitante de bloqueadores dos canais de cálcio.

### **SILDENAFILA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina ► Sildenafil*.

### **SILDENAFILA ► CETOCONAZOL**

Ver *Sildenafil ► Antifúngicos Azólicos*.

### **SILDENAFILA ► CIMETIDINA**

A cimetidina, um inibidor inespecífico dos CYP, reduz o *clearance* da sildenafil, aumentando em 56% sua concentração plasmática em voluntários saudáveis.

### **SILDENAFILA ► DOXAZOSINA**

Há maior risco de hipotensão ortostática com o uso concomitante desses fármacos.

### **SILDENAFILA ► ERITROMICINA**

A eritromicina, um inibidor específico do CYP 3A4, reduz o *clearance* da sildenafil, aumentando sua concentração plasmática.

### **SILDENAFILA ► FLUCONAZOL**

Ver *Sildenafil ► Antifúngicos Azólicos*.

### **SILDENAFILA ► FUROSEMIDA**

Não há alteração da farmacocinética da sildenafil com o uso concomitante de furosemida.

### **SILDENAFILA ► HIDROCLOROTIAZIDA**

Não há alteração da farmacocinética da sildenafil com o uso concomitante de hidroclorotiazida.

### **SILDENAFILA ► INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA**

Não há alteração da farmacocinética da sildenafil com o uso concomitante de IECAs.

### **SILDENAFILA ► INIBIDORES DA PROTEASE**

O uso concomitante com inibidores da protease, inibidores específicos do CYP 3A4, pode resultar em níveis elevados de sildenafil, com aumento dos efeitos adversos, como hipotensão, alterações visuais e priapismo.

### **SILDENAFILA ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE**

## **SEROTONINA**

O uso concomitante de sildenafil com fluvoxamina pode ocasionar aumento dos níveis plasmáticos de sildenafil, acarretando aumento de efeitos adversos. Para os demais ISRSs, não há alteração da farmacocinética da sildenafil com o uso concomitante.

## **SILDENAFILA ► ITRACONAZOL**

Ver *Sildenafil* ► *Antifúngicos Azólicos*.

## **SILDENAFILA ► NITRATOS**

Foi demonstrado que a sildenafil potencializa o efeito hipotensor do regime terapêutico com nitratos, no uso tanto agudo quanto crônico. A associação é contraindicada.

## **SILDENAFILA ► VARFARINA**

Não há alteração significativa da concentração plasmática da sildenafil com o uso concomitante de varfarina (um inibidor do CYP 2C9).



O suvorexant é metabolizado, principalmente, pela isoenzima CYP 3A, com menor contribuição da CYP 2C19.

#### **SUVOREXANT ► ÁLCOOL**

A administração conjunta de álcool e suvorexant pode potencializar os efeitos depressores sobre o SNC de ambas as substâncias.

#### **SUVOREXANT ► ANTICONCEPCIONAIS ORAIS**

O uso de ACOs pode diminuir os níveis séricos do suvorexant, mas não de uma forma clinicamente significativa.

#### **SUVOREXANT ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos ► Suvorexant*.

#### **SUVOREXANT ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina ► Suvorexant*.

#### **SUVOREXANT ► CETOCONAZOL**

O cetoconazol é um forte inibidor da CYP 3A4 e pode aumentar os níveis séricos de suvorexant. Essa associação não é recomendada.

#### **SUVOREXANT ► CIPROFLOXACINO**

O ciprofloxacino é um inibidor moderado da CYP 3A4 e pode aumentar os níveis séricos de suvorexant. Deve-se ter cautela com a associação. A dose de suvorexant pode ser diminuída para 5 mg ou aumentada para 10 mg, conforme critérios clínicos.

#### **SUVOREXANT ► CLARITROMICINA**

A claritromicina é um forte inibidor da CYP 3A4 e pode aumentar os níveis séricos de suvorexant. Essa associação não é recomendada.

#### **SUVOREXANT ► DIGOXINA**

Os níveis séricos de digoxina podem ser aumentados com o uso concomitante de suvorexant. Recomenda-se monitoração dos níveis séricos de digoxina.

#### **SUVOREXANT ► DILTIAZEM**

O diltiazem é um inibidor moderado da CYP 3A4 e pode aumentar os níveis séricos de suvorexant. Deve-se ter cautela com a associação. A dose do suvorexant pode ser diminuída para 5 mg ou aumentada para 10 mg, conforme critérios clínicos.

#### **SUVOREXANT ► ERITROMICINA**

A eritromicina é um inibidor moderado da CYP 3A4 e pode aumentar os níveis séricos de suvorexant. Deve-se ter cautela com a associação. A dose de suvorexant pode ser diminuída para 5 mg ou aumentada para 10 mg, conforme critérios clínicos.

#### **SUVOREXANT ► FENITOÍNA**

Os níveis séricos de suvorexant podem ser reduzidos pelo uso concomitante de fenitoína.

#### **SUVOREXANT ► FENOBARBITAL**

Os níveis séricos de suvorexant podem ser reduzidos pelo uso concomitante de fenobarbital.

#### **SUVOREXANT ► FLUCONAZOL**

O fluconazol é um inibidor moderado da CYP 3A4 e pode aumentar os níveis séricos de suvorexant. Deve-se ter cautela com a associação. A dose de suvorexant pode ser diminuída para 5 mg ou aumentada para 10 mg, conforme critérios clínicos.

#### **SUVOREXANT ► INDINAVIR**

O indinavir é um forte inibidor da CYP 3A4 e pode aumentar os níveis séricos de suvorexant. Essa associação não é recomendada.

#### **SUVOREXANT ► ITRACONAZOL**

O itraconazol é um forte inibidor da CYP 3A4 e pode aumentar os níveis séricos do suvorexant. Essa associação não é recomendada.

#### **SUVOREXANT ► PAROXETINA**

Ver *Paroxetina* ► *Suvorexant*.

#### **SUVOREXANT ► RITONAVIR**

O ritonavir é um forte inibidor da CYP 3A4 e pode aumentar os níveis séricos de suvorexant. Essa associação não é recomendada.

#### **SUVOREXANT ► SAQUINAVIR**

O saquinavir é um forte inibidor da CYP 3A4 e pode aumentar os níveis séricos de suvorexant. Essa associação não é recomendada.

#### **SUVOREXANT ► VERAPAMIL**

O verapamil é um inibidor moderado da CYP 3A4 e pode aumentar os níveis séricos de suvorexant. Deve-se ter cautela com a associação. A dose de suvorexant pode ser diminuída para 5 mg ou aumentada para 10 mg, conforme critérios clínicos.



# TADALAFILA

A tadalafila pode potencializar os efeitos hipotensores de  $\alpha$ -bloqueadores, nitratos, anti-hipertensivos e álcool. Pode ter sua concentração aumentada por inibidores do CYP 3A4, sendo, algumas vezes, necessários ajustes de dose.

## **TADALAFILA ► ÁLCOOL**

Concentrações alcoólicas (concentração sanguínea máxima média de 0,08%) não foram afetadas pela coadministração da tadalafila. Os efeitos do álcool na função cognitiva e na PA não foram aumentados pelo medicamento. Além disso, não foram observadas alterações nas concentrações de tadalafila 3 horas após a coadministração de álcool.

## **TADALAFILA ► ANTAGONISTAS H<sub>2</sub>**

Um aumento no pH gástrico resultante da administração de nizatidina não teve efeito significativo na farmacocinética da tadalafila.

## **TADALAFILA ► ANTIÁCIDOS**

A administração simultânea de antiácido (hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio) e tadalafila reduziu a velocidade aparente de absorção desta, sem alterar sua biodisponibilidade.

## **TADALAFILA ► ANTI-HIPERTENSIVOS**

O potencial da tadalafila em aumentar os efeitos hipotensores dos agentes anti-hipertensivos foi examinado em estudos de farmacologia clínica. As classes dos principais agentes anti-hipertensivos foram estudadas, incluindo bloqueadores dos canais de cálcio (anlodipino), IECAs (enalapril), bloqueadores do receptor  $\beta$ -adrenérgico (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendroflumetiazida) e bloqueadores do receptor da angiotensina II (vários tipos e doses, sozinhos ou em combinação com tiazidas, bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores do receptor  $\beta$ -adrenérgico e/ou  $\beta$ -bloqueadores). A tadalafila não apresenta interação clinicamente significativa com essas classes. A análise dos estudos clínicos, fase 3, também não mostrou diferenças nos eventos adversos em pacientes recebendo tadalafila com ou sem



medicamento anti-hipertensivo.

#### **TADALAFILA ► BLOQUEADORES ALFA-ADRENÉRGICOS**

A tadalafila não tem efeito clinicamente significativo na PA quando coadministrada com tansulosina.

#### **TADALAFILA ► CETOCONAZOL**

A concentração de tadalafila foi aumentada em 107% quando coadministrada com cetoconazol, devido à inibição do CYP 3A4.

#### **TADALAFILA ► ERITROMICINA**

Ainda que interações específicas não tenham sido estudadas, é provável que a eritromicina eleve a concentração da tadalafila, em decorrência da inibição do CYP 3A4.

#### **TADALAFILA ► ITRACONAZOL**

Ainda que interações específicas não tenham sido estudadas, é provável que o itraconazol eleve a concentração da tadalafila, em decorrência da inibição do CYP 3A4.

#### **TADALAFILA ► RIFAMPICINA**

A concentração da tadalafila foi reduzida em 88% quando coadministrada com rifampicina. Espera-se que a administração concomitante de outros indutores da CYP 3A4 também diminua as concentrações plasmáticas de tadalafila.

#### **TADALAFILA ► RITONAVIR**

Ainda que interações específicas não tenham sido estudadas, é provável que o ritonavir eleve a concentração da tadalafila, pela inibição do CYP 3A4.

#### **TADALAFILA ► SAQUINAVIR**

Ainda que interações específicas não tenham sido estudadas, é provável que o saquinavir eleve a concentração da tadalafila, pela inibição do CYP 3A4.

#### **TADALAFILA ► TEOFILINA**

A tadalafila não teve efeito clinicamente significativo na farmacocinética ou na farmacodinâmica da teofilina.

#### **TADALAFILA ► TOPIRAMATO**

O topiramato diminui os níveis de tadalafila, devido à interferência no CYP 3A4.

### **TADALAFILA ► VARFARINA**

A tadalafila não teve efeito clinicamente significativo na biodisponibilidade da varfarina, nem afetou as alterações no tempo de protrombina induzidas por esta.



# TIAGABINA

A metabolização da tiagabina é hepática, via CYP, principalmente CYP 3A4. Seu metabolismo é aumentado em cerca de 60% com o uso concomitante de indutores enzimáticos.

## **TIAGABINA ► ÁCIDO VALPROICO**

Ver *Ácido Valproico* ► *Tiagabina*.

## **TIAGABINA ► ÁLCOOL**

A associação pode potencializar o risco de sedação.

## **TIAGABINA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Tiagabina*.

## **TIAGABINA ► CLOBAZAM**

A associação pode potencializar o risco de sedação.

## **TIAGABINA ► EFAVIRENZ**

O *clearance* da tiagabina aumenta na presença de indutores enzimáticos hepáticos, como o efavirenz. Deve-se monitorar a associação.

## **TIAGABINA ► FENITOÍNA**

O *clearance* da tiagabina aumenta na presença de indutores enzimáticos hepáticos, como a fenitoína. Deve-se monitorar a associação.

## **TIAGABINA ► ILOPERIDONA**

A iloperidona aumenta de modo significativo os níveis séricos de tiagabina, por meio da inibição da CYP 3A4.

## **TIAGABINA ► LURASIDONA**

A associação pode potencializar o risco de sedação.

### **TIAGABINA ► MODAFINILA**

Ver *Modafinila* ► *Tiagabina*.

### **TIAGABINA ► ORLISTATE**

O orlistate reduz os níveis séricos de tiagabina ao inibir sua absorção intestinal. Pode ser necessário ajuste de dose.

### **TIAGABINA ► PRIMIDONA**

O *clearance* da tiagabina é 60% maior em pessoas que fazem uso de ambas as substâncias. Seus níveis plasmáticos estão reduzidos pela indução do CYP 3A4.

### **TIAGABINA ► RIVASTIGMINA**

Ver *Rivastigmina* ► *Tiagabina*.



# TIANEPTINA

A tianeptina é eliminada por meio do metabolismo oxidativo das isoenzimas do CYP P450, principalmente do CYP 2A3. Não atua nos CYP 2D6 ou CYP 1A1. Menos de 3% são excretados na urina inalterados, e 66%, sob a forma de metabólitos. É isenta de efeitos anticolinérgicos e não produz alterações significativas na PA.

## **TIANEPTINA ► ÁCIDO ACETILSALICÍLICO**

Em ensaios *in vitro*, altas concentrações de AAS foram capazes de inibir a ligação da tianeptina às proteínas plasmáticas, aumentando sua fração livre.

## **TIANEPTINA ► ÁLCOOL**

A coadministração conjunta de álcool reduz em até 30% a absorção e os níveis plasmáticos da tianeptina.

## **TIANEPTINA ► ANESTÉSICOS GERAIS**

O fabricante recomenda que a tianeptina seja suspensa de 24 a 48 horas antes de procedimentos cirúrgicos que requeiram anestesia geral. Em caso de cirurgia de urgência, o fabricante aconselha apenas que o anestesiológico seja informado do uso do medicamento.

## **TIANEPTINA ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

É a única associação absolutamente contraindicada envolvendo a tianeptina. Como regra, deve ser respeitado um intervalo mínimo de 15 dias entre os tratamentos.

## **TIANEPTINA ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

A segurança dessa associação ainda não foi claramente estabelecida.

## **TIANEPTINA ► MIANSERINA**

A segurança dessa associação ainda não foi claramente estabelecida.

**TIANEPTINA ► TRANILCIPROMINA**

Ver *Tianeptina* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.



# TIORIDAZINA

A tioridazina é extensivamente metabolizada no fígado pelo citocromo P450 2D6.

## **TIORIDAZINA ► ÁLCOOL**

Deve-se evitar o uso combinado, pois aumenta o risco de depressão do SNC.

## **TIORIDAZINA ► ANALGÉSICOS OPIOIDES**

O uso concomitante pode aumentar o risco de hipotensão, constipação e retenção urinária.

## **TIORIDAZINA ► ANTIÁCIDOS**

O uso concomitante pode diminuir a absorção de APs.

## **TIORIDAZINA ► ANTICOLINÉRGICOS**

O uso concomitante pode aumentar os efeitos colaterais e tóxicos das medicações.

## **TIORIDAZINA ► ANTIPARKINSONIANOS**

A associação pode provocar um efeito antagônico e deve ser evitada.

## **TIORIDAZINA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Tioridazina*.

## **TIORIDAZINA ► BETABLOQUEADORES**

O uso combinado pode provocar um efeito antagônico e aumentar os riscos de hipotensão.

## **TIORIDAZINA ► INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE**

A combinação dessas substâncias pode aumentar o efeito neurotóxico dos APs e levar à ocorrência de ECEs graves.

## **TIORIDAZINA ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

A associação pode aumentar os efeitos colaterais dos antidepressivos e levar à ocorrência de SNM e síndrome serotoninérgica, bem como aumentar os sintomas de hipotensão.

#### **TIORIDAZINA ► LÍTIO**

Ver *Lítio* ► *Tioridazina*.

#### **TIORIDAZINA ► MEDICAMENTOS QUE PROLONGAM O INTERVALO QT**

A associação deve ser evitada, por causa do risco associado de aumento do intervalo QT.

#### **TIORIDAZINA ► METILFENIDATO**

Ver *Metilfenidato* ► *Tioridazina*.

#### **TIORIDAZINA ► METOCLOPRAMIDA**

O uso combinado pode aumentar os efeitos colaterais dos APs, devendo ser evitado.

#### **TIORIDAZINA ► OUTROS ANTIPSICÓTICOS**

A associação pode levar à ocorrência de aumento do intervalo QT, da sedação e do risco de ECEs e SNM.

#### **TIORIDAZINA ► QUETIAPINA**

Ver *Quetiapina* ► *Tioridazina*.

#### **TIORIDAZINA ► ZOLPIDEM**

O uso combinado pode aumentar os sintomas de depressão do SNC.





# TIOTIXENO

O tiotixeno é metabolizado, em grande parte, pelo fígado, possivelmente pelo CYP 2D6.

## **TIOTIXENO ► ÁLCOOL**

A associação potencializa o risco de sedação excessiva. Também eleva o risco convulsivo em pacientes que estejam em abstinência alcoólica.

## **TIOTIXENO ► ANTI-HIPERTENSIVOS**

Pode ocorrer hipotensão excessiva, pela adição dos efeitos hipotensores dos medicamentos.

## **TIOTIXENO ► ANTIPSICÓTICOS FENOTIAZÍNICOS**

Pode haver sensibilidade cruzada entre o tiotixeno e os fenotiazínicos.

## **TIOTIXENO ► BARBITÚRICOS**

Apesar de o tiotixeno potencializar a ação dos barbitúricos, a dose do anticonvulsivante não deve ser reduzida quando há coadministração de tiotixeno.

## **TIOTIXENO ► BROMOCRIPTINA**

Pode haver redução da eficácia do agonismo dopaminérgico e aumento do risco de hipotensão.

## **TIOTIXENO ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina ► Tiotixeno*.



# TOPIRAMATO

O metabolismo do topiramato é, basicamente, renal, sendo apenas 10% realizado pelo fígado. Tal característica farmacológica faz o fármaco ter um bom perfil de interações com outras medicações. Estudos *in vitro* demonstram que o topiramato seria um fraco inibidor do CYP 2C19 e um fraco indutor do CYP 3A4, não tendo ação sobre CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2B6, CYP 2C9, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 e CYP 3A5.

## TOPIRAMATO ► ÁCIDO VALPROICO

Ver *Ácido Valproico* ► *Topiramato*.

## TOPIRAMATO ► ÁLCOOL

A administração concomitante de topiramato e depressores do SNC, como o álcool, ainda não foi testada. Entretanto, devido ao potencial do topiramato de causar depressão do SNC, bem como efeitos adversos cognitivos e neuropsiquiátricos, recomenda-se evitar a associação.

## TOPIRAMATO ► ALIMENTAÇÃO

A alimentação não tem impacto sobre a biodisponibilidade oral do topiramato.

## TOPIRAMATO ► ALPRAZOLAM

O topiramato diminui os níveis séricos de alprazolam, pela interferência no CYP 3A4.

## TOPIRAMATO ► AMISULPRIDA

Ver *Amisulprida* ► *Topiramato*.

## TOPIRAMATO ► ANTICONCEPCIONAIS

A eficácia dos ACOs com baixas doses de estrógenos pode ser reduzida com o uso concomitante de topiramato, já que este induz o metabolismo dos ACOs. Podem ser necessárias pílulas com dosagem de 50 µg de estrógeno. Os implantes de levonorgestrel são contraindicados nesses casos. As injeções de medroxiprogesterona devem ser administradas a cada 10 semanas, em vez de 12, quando em uso concomitante de topiramato. Parece não haver interações medicamentosas significativas

entre ACOs e topiramato quando administrado em doses de 50 a 200 mg/dia. Parece haver uma diminuição dose-dependente do estrógeno quando utilizado concomitantemente com doses de 200 a 800 mg/dia de topiramato.

### **TOPIRAMATO ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

A combinação pode aumentar o risco de depressão do SNC e prejuízo motor. O topiramato diminui os níveis séricos de imipramina e clomipramina e aumenta os níveis séricos de amitriptilina, sendo tais interações mediadas pela interferência no CYP 3A4.

### **TOPIRAMATO ► APOMORFINA**

A combinação aumenta o risco de sedação.

### **TOPIRAMATO ► ARIPIPAZOL**

Ver *Aripiprazol* ► *Topiramato*.

### **TOPIRAMATO ► BUSPIRONA**

O topiramato diminui os níveis séricos de bupirona, devido à interferência no CYP 3A4.

### **TOPIRAMATO ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Topiramato*.

### **TOPIRAMATO ► CLOZAPINA**

O topiramato diminui os níveis séricos de clozapina, devido à interferência no CYP 3A4.

### **TOPIRAMATO ► DIAZEPAM**

O topiramato diminui os níveis séricos de diazepam, devido à interferência no CYP 3A4.

### **TOPIRAMATO ► DIGOXINA**

O topiramato aumenta a depuração da digoxina em 13%, reduzindo o nível sanguíneo desse medicamento, o que requer monitoramento de seus níveis séricos.

### **TOPIRAMATO ► DIURÉTICOS**

Diuréticos inibidores da anidrase carbônica, como a acetazolamida, por exemplo, podem aumentar o risco de litíase renal quando usados em combinação com topiramato, um fraco inibidor da anidrase carbônica, por alcalinizarem a urina. O risco da

formação de nefrolitíase é maior em pacientes em dieta cetogênica ou pouco hidratados.

#### **TOPIRAMATO ► DONEPEZIL**

Ver *Donepezil* ► *Topiramato*.

#### **TOPIRAMATO ► ELETROCONVULSOTERAPIA**

Ver *Eletroconvulsoterapia* ► *Topiramato*.

#### **TOPIRAMATO ► FENITOÍNA**

A fenitoína diminui em até 50% a concentração sérica de topiramato, por ser uma indutora de enzimas hepáticas, o que requer, portanto, ajuste da dose deste. O topiramato, por sua vez, pode aumentar a concentração plasmática da fenitoína em até 25%. Quando combinado com outros agentes antiepilépticos, os efeitos adversos mais comuns são sonolência, tonturas, ataxia, retardo psicomotor e fala hesitante.

#### **TOPIRAMATO ► FENOBARBITAL**

O fenobarbital parece aumentar o metabolismo do topiramato, diminuindo seus níveis séricos.

#### **TOPIRAMATO ► GALANTAMINA**

Ver *Galantamina* ► *Topiramato*.

#### **TOPIRAMATO ► HALOPERIDOL**

Ver *Haloperidol* ► *Topiramato*.

#### **TOPIRAMATO ► HIPOGLICEMIANTE**

O *clearance* plasmático do topiramato parece ser reduzido quando administrado de forma concomitante com metformina. O topiramato, por sua vez, parece aumentar a concentração máxima desta. A relevância clínica dessas interações é desconhecida. Entretanto, deve-se ficar atento ao controle dos níveis glicêmicos quando o topiramato for adicionado ou retirado do tratamento concomitante com metformina. Também é importante lembrar que a metformina é contraindicada na presença de acidose metabólica, um efeito adverso possível secundário ao uso de topiramato.

#### **TOPIRAMATO ► LAMOTRIGINA**

Ver *Lamotrigina* ► *Topiramato*.

#### **TOPIRAMATO ► LÍTIO**

Ver *Lítio* ► *Topiramato*.

**TOPIRAMATO ► METADONA**

Ver *Metadona* ► *Topiramato*.

**TOPIRAMATO ► METILFENIDATO**

Ver *Metilfenidato* ► *Topiramato*.

**TOPIRAMATO ► MIDAZOLAM**

O topiramato diminui os níveis séricos de midazolam, devido à interferência no CYP 3A4.

**TOPIRAMATO ► OLANZAPINA**

Ver *Olanzapina* ► *Topiramato*.

**TOPIRAMATO ► ONDANSETRONA**

O topiramato diminui os níveis séricos de ondansetrona, devido à interferência no CYP 3A4.

**TOPIRAMATO ► PIMOZIDA**

Ver *Pimozida* ► *Topiramato*.

**TOPIRAMATO ► PROMETAZINA**

Ver *Prometazina* ► *Topiramato*.

**TOPIRAMATO ► QUETIAPINA**

Ver *Quetiapina* ► *Topiramato*.

**TOPIRAMATO ► RAMELTEON**

Ver *Ramelteon* ► *Topiramato*.

**TOPIRAMATO ► RISPERIDONA**

Ver *Risperidona* ► *Topiramato*.

**TOPIRAMATO ► SERTINDOL**

O topiramato diminui os níveis séricos de sertindol, devido à interferência no CYP 3A4.

### **TOPIRAMATO ► TADALAFILA**

Ver *Tadalafila* ► *Topiramato*.

### **TOPIRAMATO ► TRAZODONA**

O topiramato diminui os níveis séricos de trazodona, devido à interferência no CYP 3A4.

### **TOPIRAMATO ► TRIAZOLAM**

O topiramato diminui os níveis séricos de triazolam, devido à interferência no CYP 3A4.

### **TOPIRAMATO ► VARDENAFILA**

O topiramato diminui os níveis séricos de vardenafila, devido à interferência no CYP 3A4.

### **TOPIRAMATO ► VARFARINA**

A associação pode reduzir os níveis séricos de varfarina.

### **TOPIRAMATO ► VENLAFAXINA**

Não parece haver interação.

### **TOPIRAMATO ► VITAMINA C**

A vitamina C torna a urina alcalina, aumentando o potencial do topiramato para produzir nefrolitíase. Por isso, tal associação deve ser evitada.

### **TOPIRAMATO ► ZALEPLONA**

O topiramato diminui os níveis de zaleplona, devido à interferência no CYP 3A4.

### **TOPIRAMATO ► ZIPRASIDONA**

O topiramato diminui os níveis de ziprasidona, devido à interferência no CYP 3A4.

### **TOPIRAMATO ► ZOLPIDEM**

O topiramato diminui os níveis de zolpidem, devido à interferência no CYP 3A4.

### **TOPIRAMATO ► ZONISAMIDA**

O topiramato diminui os níveis de zonisamida, devido à interferência no CYP 3A4. A combinação dessas medicações deve ser utilizada com precaução, já que ambas podem provocar litíase renal.



# TRANILCIPROMINA

A tranilcipromina parece ser um inibidor competitivo do CYP 2C19 e do 2A6 e um inibidor não competitivo do CYP 2C9, embora essas ações não pareçam ser clinicamente relevantes em doses terapêuticas.

## **TRANILCIPROMINA ► ÁCIDO VALPROICO**

Ver *Ácido Valproico* ► *Tranilcipromina*.

## **TRANILCIPROMINA ► ADRENALINA (EPINEFRINA)**

Por serem sinérgicas na produção de efeitos hipertensores, a adrenalina e a tranilcipromina associadas podem ser potencialmente perigosas. A combinação é contraindicada.

## **TRANILCIPROMINA ► ÁLCOOL**

O álcool aumenta a síntese e a liberação centrais de catecolaminas, o que aumenta o risco de episódios hipertensivos. Já os IMAOs podem inibir a álcool-desidrogenase hepática, implicando maior toxicidade do álcool.

## **TRANILCIPROMINA ► AMINAS SIMPATICOMIMÉTICAS**

A efedrina, a pseudoefedrina, o metaraminol, a fenilpropanolamina e a fenilefrina, quando combinados a um IMAO, podem causar grande aumento na PA. Como essas substâncias costumam estar presentes em remédios para tosse ou resfriados, recomenda-se aos pacientes que tenham extrema cautela. Gotas e *sprays* nasais também são desaconselhados.

## **TRANILCIPROMINA ► ANESTÉSICOS**

A anestesia geral em pacientes que usam IMAO costuma ser considerada segura. Existem relatos ocasionais de interação, em decorrência do uso de opioides para analgesia ou como adjuvantes no relaxamento muscular. Em um caso, a fenelzina aumentou a sedação promovida pelo propoxifeno; em outro, a associação produziu confusão, ansiedade, incoordenação, hipotensão grave e elevação das enzimas hepáticas. Na anestesia epidural de uma parturiente que utilizava fenelzina, uma

analgesia satisfatória foi obtida por meio de bupivacaína, evitando-se opióides, adrenalina ou agentes pressores. Óbitos foram descritos com petidina e dextrometorfano, possivelmente por sua ação serotoninérgica. A morfina e a fentanila, ao que parece, não foram relacionadas aos óbitos. O IMAO pode ser suspenso 2 semanas antes da anestesia.

#### **TRANILCIPROMINA ► ANFETAMINAS**

A combinação é contraindicada.

#### **TRANILCIPROMINA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Tranilcipromina*.

#### **TRANILCIPROMINA ► ANTI-HISTAMÍNICOS**

A combinação potencializa os efeitos anticolinérgicos e sedativos.

#### **TRANILCIPROMINA ► ATOMOXETINA**

Ver *Atomoxetina* ► *Tranilcipromina*.

Ver *Atomoxetina* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

#### **TRANILCIPROMINA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Tranilcipromina*.

#### **TRANILCIPROMINA ► BUPROPIONA**

Ver *Bupropiona* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

#### **TRANILCIPROMINA ► BUSPIRONA**

Ver *Buspirona* ► *Tranilcipromina*.

#### **TRANILCIPROMINA ► CAFEÍNA**

Por sinergia, há risco de provocar crise hipertensiva. A associação deve ser usada com moderação.

#### **TRANILCIPROMINA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

#### **TRANILCIPROMINA ► CETAMINA**

Ver *Cetamina* ► *Tranilcipromina*.



### **TRANILCIPROMINA ► CIPROEPTADINA**

A ciproeptadina diminui os níveis séricos de serotonina. O efeito da interação não está claro. Recomenda-se evitar a associação.

### **TRANILCIPROMINA ► CLONIDINA**

Ver *Clonidina* ► *Tranilcipromina*.

### **TRANILCIPROMINA ► CLOZAPINA**

Ver *Clozapina* ► *Tranilcipromina*.

### **TRANILCIPROMINA ► DESCONGESTIONANTES ORAIS**

Descongestionantes orais contendo vasoconstritores locais podem produzir reações hipertensivas em pacientes que estejam utilizando IMAOs. Recomenda-se aos pacientes extrema cautela com qualquer consumo de medicamento, inclusive aqueles vendidos sem prescrição médica.

### **TRANILCIPROMINA ► DEXTROMETORFANO (E OUTROS INIBIDORES DO REFLEXO DA TOSSE)**

O dextrometorfano está presente em vários medicamentos antitussígenos. Tem propriedades simpaticomiméticas, o que aumenta o risco de efeitos colaterais graves. A combinação é contraindicada.

### **TRANILCIPROMINA ► DISSULFIRAM**

Ver *Dissulfiram* ► *Tranilcipromina*.

### **TRANILCIPROMINA ► ECSTASY**

Em conjunto, podem provocar crise hipertensiva, espasmos musculares, coma e *delirium*.

### **TRANILCIPROMINA ► ELETROCONVULSOTERAPIA**

Ver *Eletroconvulsoterapia* ► *Tranilcipromina*.

### **TRANILCIPROMINA ► FENELZINA**

Ver *Fenelzina* ► *Tranilcipromina*.

### **TRANILCIPROMINA ► FENOBARBITAL**

Os IMAOs podem aumentar ou prolongar a sedação e outros efeitos dos barbitúricos.

### **TRANILCIPROMINA ► FLUOXETINA**

Ver *Fluoxetina* ► *Tranilcipromina*.

### **TRANILCIPROMINA ► FLUVOXAMINA**

Ver *Fluvoxamina* ► *Tranilcipromina*.

### **TRANILCIPROMINA ► GINSENG**

O *Ginseng* (encontrado em muitos remédios fitoterápicos e chás) pode causar insônia, cefaleia, tonturas, tremores e até mesmo hipomania quando ingerido por pacientes que estejam utilizando IMAOs. Recomenda-se aos pacientes que tenham extremo cuidado mesmo com os chamados “medicamentos naturais”.

### **TRANILCIPROMINA ► INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA**

A combinação potencializa os efeitos hipotensores.

### **TRANILCIPROMINA ► INSULINA**

A tranilcipromina aumenta os efeitos hipoglicemiantes da insulina. O uso deve ser feito com cautela.

### **TRANILCIPROMINA ► LEVODOPA**

A combinação é contraindicada, devido ao risco de crise hipertensiva.

### **TRANILCIPROMINA ► LEVOMEPRIMAZINA**

Ver *Levomepromazina* ► *Tranilcipromina*.

### **TRANILCIPROMINA ► LÍTIO**

Ver *Lítio* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

### **TRANILCIPROMINA ► METILDOPA**

A tranilcipromina inibe os efeitos anti-hipertensivos da metildopa. Deve-se evitar a associação, inclusive dentro de 14 dias da suspensão da tranilcipromina.

### **TRANILCIPROMINA ► METILFENIDATO**

Ver *Metilfenidato* ► *Tranilcipromina*.

Ver *Metilfenidato* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

### **TRANILCIPROMINA ► MIANSERINA**

Ver *Mianserina* ► *Tranilcipromina*.

#### **TRANILCIPROMINA ► MIRTAZAPINA**

Ver *Mirtazapina* ► *Tranilcipromina*.

#### **TRANILCIPROMINA ► MOCLOBEMIDA**

Ver *Moclobemida* ► *Tranilcipromina*.

#### **TRANILCIPROMINA ► NITRATOS**

A administração simultânea pode causar hipotensão.

#### **TRANILCIPROMINA ► NORADRENALINA**

A tranilcipromina aumenta os efeitos hipertensores da noradrenalina. Há risco de crise hipertensiva, sendo a combinação contraindicada.

#### **TRANILCIPROMINA ► OPIOIDES**

Em baixas doses, a codeína associada ao IMAO apresenta pouco risco de interações. A combinação de fentanila com IMAOs apresenta risco elevado de síndrome serotoninérgica. Deve-se evitar a associação durante o uso de tranilcipromina e até 21 dias após a suspensão.

O uso concomitante de meperidina e IMAOs aumenta o risco de síndrome serotoninérgica. A combinação é contraindicada. A morfina, entre os opioides, é considerada segura na interação com IMAOs. Porém, deve-se manter o monitoramento do nível de consciência e da PA do paciente. Recomenda-se cautela.

Ver também *Metadona* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

#### **TRANILCIPROMINA ► OXCARBAZEPINA**

Ver *Oxcarbazepina* ► *Tranilcipromina*.

Ver *Oxcarbazepina* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

#### **TRANILCIPROMINA ► PAROXETINA**

Ver *Paroxetina* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

#### **TRANILCIPROMINA ► PETIDINA**

O uso concomitante pode provocar síndrome serotoninérgica, bem como aumentar a toxicidade da petidina. A combinação é contraindicada.

### **TRANILCIPROMINA ► RESERPINA**

Pelo risco de excitação do SNC e hipertensão, é contraindicado o uso concomitante de reserpina e IMAOs.

### **TRANILCIPROMINA ► SERTRALINA**

Ver *Sertralina* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

### **TRANILCIPROMINA ► SIBUTRAMINA**

Ver *Sibutramina* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

### **TRANILCIPROMINA ► SUMATRIPTANA**

O uso concomitante pode provocar síndrome serotoninérgica. A tranilcipromina pode aumentar os níveis séricos de sumatriptana. Deve-se evitar a combinação.

### **TRANILCIPROMINA ► TIANEPTINA**

Ver *Tianeptina* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

### **TRANILCIPROMINA ► TIAZÍDICOS**

Os efeitos hipotensores dos diuréticos tiazídicos podem ser potencializados pelos IMAOs.

### **TRANILCIPROMINA ► TIRAMINA**

O risco de crises hipertensivas está relacionado à inibição da MAO-A, que é responsável pela metabolização da tiramina, uma amina vasoativa encontrada em diversos alimentos. Essa inibição impede a metabolização da tiramina, que, em excesso na corrente sanguínea, aumenta os níveis de noradrenalina, levando a um rápido aumento de PA, com risco de dano a órgãos-alvo, infarto, aneurisma e morte. A Tabela 1 do texto do medicamento *Tranilcipromina* relaciona alimentos que não devem ser ingeridos durante o uso de IMAOs irreversíveis (fenelzina e tranilcipromina).

### **TRANILCIPROMINA ► TRAZODONA**

Há risco de síndrome serotoninérgica. Recomenda-se cautela com o uso combinado.

### **TRANILCIPROMINA ► TRIEXIFENIDIL**

Os efeitos anticolinérgicos de ambos os fármacos podem sofrer agravamento.

### **TRANILCIPROMINA ► TRIPTOFANO**

Há risco de síndrome serotoninérgica, devendo-se evitar a associação.

### **TRANILCIPROMINA ► VENLAFAXINA**

A combinação é contraindicada, pelo risco de síndrome serotoninérgica.

### **TRANILCIPROMINA ► ZIPRASIDONA**

Com o uso combinado, ocorre aumento do risco de hipotensão e convulsões.



# TRAZODONA

Grande parte do metabolismo da trazodona é hepático, envolvendo, principalmente, a enzima do citocromo P450 CYP 3A4. Medicamentos que inibem a CYP 3A4 podem provocar a elevação dos níveis da trazodona, podendo causar aumento de seus efeitos adversos.

## **TRAZODONA ► ÁLCOOL**

Ocorre potencialização dos efeitos depressores do SNC com o uso simultâneo dessas substâncias.

## **TRAZODONA ► AMIODARONA**

A amiodarona pode aumentar os níveis plasmáticos de trazodona, com risco de hipotensão e síncope.

## **TRAZODONA ► ANTI-HIPERTENSIVOS**

A hipotensão postural relacionada à trazodona pode ser exacerbada se ela for associada a agentes anti-hipertensivos (soma de efeitos hipotensores).

## **TRAZODONA ► ANTI-HISTAMÍNICOS**

A trazodona, associada a anti-histamínicos, aumenta os efeitos sedativos destes, podendo haver risco de depressão do SNC.

## **TRAZODONA ► ANTIPSICÓTICOS**

Alguns APs (em especial os típicos de baixa potência) reduzem a PA, por bloqueio  $\alpha_1$ -adrenérgico, assim como a trazodona. Assim, os efeitos hipotensores de ambas as drogas podem se somar. Pode ocorrer, ainda, potencialização dos efeitos depressores do SNC.

## **TRAZODONA ► AZUL DE METILENO**

A associação é contraindicada, pelo risco de síndrome serotoninérgica. Se for necessário administrar azul de metileno em paciente em uso de trazodona, recomenda-se suspendê-la, monitorar toxicidade do SNC e só reiniciá-la, no mínimo, 24 horas depois do uso do

azul de metileno.

### **TRAZODONA ► BARBITÚRICOS**

Há aumento do risco de depressão do SNC com a associação.

### **TRAZODONA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Trazodona*.

### **TRAZODONA ► BUPROPIONA**

Ver *Bupropiona* ► *Trazodona*.

### **TRAZODONA ► BUSPIRONA**

Ver *Buspirona* ► *Trazodona*.

### **TRAZODONA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Trazodona*.

### **TRAZODONA ► CETAMINA**

Ver *Cetamina* ► *Trazodona*.

### **TRAZODONA ► CETOCONAZOL**

O cetoconazol inibe a CYP 3A4, o que aumenta o nível sérico de trazodona, havendo risco de hipotensão, prolongamento do QT e arritmias.

### **TRAZODONA ► CISAPRIDA**

É contraindicado o uso conjunto, pelo risco de aumento do QT.

### **TRAZODONA ► CLONIDINA**

Ver *Clonidina* ► *Trazodona*.

### **TRAZODONA ► CLORPROMAZINA**

Ver *Clorpromazina* ► *Trazodona*.

### **TRAZODONA ► DIGOXINA**

A trazodona pode aumentar os níveis séricos de digoxina. Há 2 casos relatados de toxicidade com essa associação.

### **TRAZODONA ► ELETROCONVULSOTERAPIA**

Ver *Eletroconvulsoterapia* ► *Trazodona*.

#### **TRAZODONA ► ERVA-DE-SÃO-JOÃO (HIPÉRICO)**

Existe o risco de síndrome serotoninérgica com a associação.

#### **TRAZODONA ► FENITOÍNA**

A trazodona pode aumentar os níveis séricos de fenitoína. Pode haver aumento da toxicidade por fenitoína.

#### **TRAZODONA ► FLUOXETINA**

Ver *Fluoxetina* ► *Trazodona*.

#### **TRAZODONA ► GINKGO BILOBA**

Há relato de um caso de coma com essa associação.

#### **TRAZODONA ► GUANETIDINA**

O uso simultâneo da trazodona e anti-hipertensivos pode causar hipotensão, já que a trazodona também diminui a PA.

#### **TRAZODONA ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

É contraindicado utilizar trazodona associada a IMAOS, inclusive 14 dias após a suspensão de um IMAO não seletivo, pelo risco de síndrome serotoninérgica. A associação com IMAOs seletivos aparentemente não é contraindicada, mas, por precaução, recomenda-se evitá-la durante esse mesmo período.

#### **TRAZODONA ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

Há aumento do risco de síndrome serotoninérgica quando trazodona é usada conjuntamente com algum ISRSs ou com qualquer outra medicação de efeito serotoninérgico, como tricíclicos e IRSNs. Foram encontrados registros desse tipo de interação na associação de trazodona com paroxetina, sertralina, fluoxetina, venlafaxina e amitriptilina.

#### **TRAZODONA ► LINEZOLIDA**

O uso combinado é contraindicado, pelo risco de síndrome serotoninérgica. Se for necessário utilizar linezolida em paciente em uso de trazodona, recomenda-se suspender a trazodona, monitorar a toxicidade do SNC e só reiniciá-la, no mínimo, 24 horas depois do uso de linezolida.



### **TRAZODONA ► METILDOPA**

O uso simultâneo de trazodona e anti-hipertensivos pode causar hipotensão, já que a trazodona também diminui a PA.

### **TRAZODONA ► PIMOZIDA**

Ver *Pimozida* ► *Trazodona*.

### **TRAZODONA ► PROPRANOLOL**

O uso simultâneo de trazodona e agentes anti-hipertensivos pode causar hipotensão, já que a trazodona também diminui a PA.

### **TRAZODONA ► RITONAVIR**

Parece haver aumento da sedação e da fadiga associado à elevação da concentração plasmática de trazodona, já que o ritonavir é um inibidor da CYP 3A4.

### **TRAZODONA ► SELEGILINA**

Ver *Selegilina* ► *Trazodona*.

### **TRAZODONA ► TIORIDAZINA**

A associação pode aumentar o risco de prolongamento QT, arritmias cardíacas, SIADH, hiponatremia, depressão do SNC e alterações motoras, estando, portanto, contraindicada.

### **TRAZODONA ► TRICÍCLICOS**

É provável que a trazodona eleve os níveis séricos dos ADTs. Quando usados simultaneamente, ocorre potencialização dos efeitos sedativos de ambos os fármacos. Pode haver redução da PA por soma dos efeitos hipotensores, com maior risco de síndrome serotoninérgica.

### **TRAZODONA ► VARFARINA**

Há relatos de casos em que houve diminuição do tempo de protrombina. Em um deles, a diminuição foi de 30%.



# TRIFLUOPERAZINA

A trifluoperazina apresenta metabolização extensivamente hepática, sendo o princípio ativo um substrato do CYP 1A2. Alterações dessa via metabólica, por indução ou inibição, podem interferir de forma significativa no tratamento, exigindo monitoramento ou modificação terapêutica. Sua meia-vida de eliminação é superior a 24 horas, quando em uso crônico.

## **TRIFLUOPERAZINA ► ÁLCOOL**

Deve-se evitar o uso combinado, pois aumenta o risco de depressão do SNC.

## **TRIFLUOPERAZINA ► ANTIÁCIDOS**

O uso concomitante pode diminuir a absorção de APs.

## **TRIFLUOPERAZINA ► ANTICOLINÉRGICOS**

O uso concomitante pode aumentar os efeitos colaterais e tóxicos das medicações.

## **TRIFLUOPERAZINA ► ANTIPARKINSONIANOS (APOMORFINA, LEVODOPA E AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS ERGOLÍNICOS E NÃO ERGOLÍNICOS)**

A associação pode provocar um efeito antagônico e diminuir o efeito das medicações.

## **TRIFLUOPERAZINA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Trifluoperazina*.

## **TRIFLUOPERAZINA ► BETABLOQUEADORES**

O uso combinado pode aumentar os riscos de hipotensão.

## **TRIFLUOPERAZINA ► INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE**

A associação pode aumentar o efeito neurotóxico dos APs e levar à ocorrência de ECEs graves.

## **TRIFLUOPERAZINA ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE**

## **SEROTONINA**

O uso combinado pode aumentar os efeitos colaterais dos antidepressivos e levar à ocorrência de SNM e síndrome serotoninérgica, bem como aumentar sintomas de hipotensão.

## **TRIFLUOPERAZINA ► LÍTIO**

Ver *Lítio* ► *Trifluoperazina*.

## **TRIFLUOPERAZINA ► MEDICAMENTOS QUE PROLONGAM O INTERVALO QT**

A associação deve ser evitada, por causa do risco associado de prolongamento do intervalo QT.

## **TRIFLUOPERAZINA ► METILFENIDATO**

Ver *Metilfenidato* ► *Trifluoperazina*.

## **TRIFLUOPERAZINA ► METOCLOPRAMIDA**

O uso combinado pode aumentar os efeitos colaterais dos APs, devendo ser evitado.

## **TRIFLUOPERAZINA ► OPIOIDES**

O uso combinado pode aumentar o risco de hipotensão, depressão respiratória e depressão do SNC. O uso combinado com tramadol tem potencial para aumentar o risco de convulsão.

## **TRIFLUOPERAZINA ► OUTROS ANTIPSICÓTICOS**

O uso combinado pode levar à ocorrência de prolongamento do intervalo QT, aumento da sedação e aumento do risco de ECEs e SNM.

## **TRIFLUOPERAZINA ► VENLAFAXINA**

O uso combinado pode aumentar os efeitos colaterais da venlafaxina e levar à ocorrência de SNM e aumento do risco de cardiotoxicidade.

## **TRIFLUOPERAZINA ► ZOLPIDEM**

O uso combinado pode aumentar os sintomas de depressão do SNC.



# TRI-IODOTIRONINA ( $T_3$ )

O  $T_4$  é produzido apenas na tireoide. O  $T_3$  é produzido na tireoide e em vários outros tecidos (principalmente no fígado e nos rins), por deiodinação de  $T_4$ . Os mecanismos bioquímicos que podem causar alteração da deiodinase (principal enzima responsável pela deiodinação) são: alteração na produção do substrato, transporte do hormônio para dentro da célula, distribuição intracelular do hormônio, atividade ou quantidade da enzima e disponibilidade de cofatores. Há drogas que diminuem a atividade da deiodinase ao se ligarem à enzima. Mais de 99% de  $T_3$  e  $T_4$  circulam ligados a proteínas plasmáticas. Assim, a quantidade total desses hormônios no sangue pode variar com drogas que alterem a quantidade dessas proteínas, embora a fração livre permaneça estável enquanto a função tireoidiana estiver preservada.

## TRI-IODOTIRONINA ( $T_3$ ) ► ADRENALINA

Ver *Tri-iodotironina ( $T_3$ )* ► *Aminas Simpaticomiméticas*.

## TRI-IODOTIRONINA ( $T_3$ ) ► ÁLCOOL

O álcool diminui a concentração plasmática noturna da tireotrofina e do hormônio do crescimento, mas não parece ter efeitos sobre as concentrações de  $T_3$  e  $T_4$ . Todavia, a abstinência grave de álcool pode aumentar a secreção dos hormônios da tireoide e reduzir a deiodinação de  $T_3$  e  $T_4$ .

## TRI-IODOTIRONINA ( $T_3$ ) ► AMINAS SIMPATICOMIMÉTICAS

A administração conjunta de hormônios da tireoide e aminas simpaticomiméticas (adrenalina, noradrenalina, fenilefrina, propanolamina, entre outras) pode causar descompensação cardíaca. Os hormônios da tireoide apresentam um efeito potencializador sobre os agentes simpaticomiméticos.

## TRI-IODOTIRONINA ( $T_3$ ) ► ANESTÉSICOS

Quando a cetamina é administrada em pacientes sob uso de  $T_3$ , pode ocorrer hipertensão e taquicardia.

### **TRI-IODOTIRONINA (T<sub>3</sub>) ► ANTIÁCIDOS**

A associação pode reduzir a eficácia do T<sub>3</sub>, devido à diminuição na absorção.

### **TRI-IODOTIRONINA (T<sub>3</sub>) ► ANTICOAGULANTES**

Os hormônios da tireoide podem potencializar os efeitos dos anticoagulantes orais, causando sangramento. Isso ocorre por aumento do catabolismo dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K. Dessa forma, é necessário monitoramento e ajuste da dose do anticoagulante ao acrescentar ou retirar algum hormônio da tireoide em pacientes sob anticoagulação.

### **TRI-IODOTIRONINA (T<sub>3</sub>) ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Tri-iodotironina (T<sub>3</sub>)*.

### **TRI-IODOTIRONINA (T<sub>3</sub>) ► ANTIESTROGÊNICOS**

Os antiestrogênicos são capazes de inibir o efeito proliferativo que o T<sub>3</sub> exerce sobre células humanas que também sejam responsivas ao estradiol. Agentes como o tamoxifeno, utilizado no tratamento da neoplasia mamária, mostraram-se, em laboratório, inibidores potentes e não competitivos da ação do T<sub>3</sub>.

### **TRI-IODOTIRONINA (T<sub>3</sub>) ► BARBITÚRICOS**

Por aumento do metabolismo ou por deslocamento da ligação proteica, anticonvulsivantes como barbitúricos, carbamazepina e fenitoína podem diminuir a ação do T<sub>3</sub>.

### **TRI-IODOTIRONINA (T<sub>3</sub>) ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Tri-iodotironina (T<sub>3</sub>)*.

### **TRI-IODOTIRONINA (T<sub>3</sub>) ► COLESTIRAMINA E COLESTIPOL**

Os sequestradores de ácidos biliares, empregados como hipolipemiantes, podem reduzir a biodisponibilidade oral dos hormônios da tireoide e devem ser administrados em um intervalo de 4 a 5 horas após o uso de T<sub>3</sub>.

### **TRI-IODOTIRONINA (T<sub>3</sub>) ► DICUMAROL**

Os hormônios da tireoide podem potencializar os efeitos dos anticoagulantes, pois um tende a deslocar o outro da ligação com proteínas plasmáticas.

### **TRI-IODOTIRONINA (T<sub>3</sub>) ► DIGOXINA**

A toxicidade pelos digitálicos pode ser aumentada pelo T<sub>3</sub>.

### **TRI-IODOTIRONINA (T<sub>3</sub>) ► ESTRÓGENOS**

Os estrógenos tendem a aumentar a globulina ligante da T<sub>4</sub>, reduzindo a parcela livre do hormônio. Em pacientes com função tireoidiana normal, essa redução é compensada por aumento na produção. Em pacientes em reposição de T<sub>4</sub>, pode ser necessário um aumento na dose caso haja elevação do TSH ou redução das concentrações de T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> livres.

### **TRI-IODOTIRONINA (T<sub>3</sub>) ► FENILEFRINA**

Ver *Tri-iodotironina (T<sub>3</sub>)* ► *Aminas Simpaticomiméticas*.

### **TRI-IODOTIRONINA (T<sub>3</sub>) ► FENITOÍNA**

Por aumento do metabolismo ou por deslocamento da ligação proteica, anticonvulsivantes como barbitúricos, carbamazepina e fenitoína podem diminuir a ação do T<sub>3</sub>.

### **TRI-IODOTIRONINA (T<sub>3</sub>) ► FUROSEMIDA**

O diurético furosemida desloca o T<sub>4</sub> das proteínas séricas, de maneira que uma única dose do diurético pode reduzir bastante os níveis de T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>. Em concentração terapêutica, a furosemida parece não ter esse efeito, observado apenas em altas doses ou quando há hipoalbuminemia ou *clearance* renal diminuído.

### **TRI-IODOTIRONINA (T<sub>3</sub>) ► INSULINA E HIPOGLICEMIANTE ORAIS**

Os hormônios da tireoide podem aumentar as necessidades de insulina em diabéticos.

### **TRI-IODOTIRONINA (T<sub>3</sub>) ► INTERFERON-GAMA**

Em cultura de células humanas, o T<sub>3</sub> mostrou-se capaz de potencializar o efeito antiviral do IFN-γ.

### **TRI-IODOTIRONINA (T<sub>3</sub>) ► LÍTIO**

Ver *Lítio* ► *Tri-iodotironina (T<sub>3</sub>)*.

### **TRI-IODOTIRONINA (T<sub>3</sub>) ► NORADRENALINA**

Ver *Tri-iodotironina (T<sub>3</sub>)* ► *Aminas Simpaticomiméticas*.

### **TRI-IODOTIRONINA (T<sub>3</sub>) ► PIRACETAM**

O piracetam pode potencializar os efeitos tóxicos dos hormônios da tireoide.

### **TRI-IODOTIRONINA (T<sub>3</sub>) ► PROPANOLAMINA**

Ver *Tri-iodotironina (T<sub>3</sub>)* ► *Aminas Simpaticomiméticas*.

### **TRI-IODOTIRONINA (T<sub>3</sub>) ► VARFARINA**

Os hormônios da tireoide podem potencializar os efeitos dos anticoagulantes orais, causando sangramento. Isso ocorre por aumento do catabolismo dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K. Dessa forma, é necessário monitoramento e ajuste da dose do anticoagulante ao acrescentar ou retirar algum hormônio da tireoide em pacientes sob anticoagulação.



# TRIPTOFANO

O triptofano é um aminoácido essencial, precursor da serotonina. Interações farmacológicas ocorrem quando utilizado em conjunto com fármacos que também aumentam a serotonina (risco de síndrome serotoninérgica).

## **TRIPTOFANO ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Triptofano*.

## **TRIPTOFANO ► DESVENLAFAXINA**

A associação é contraindicada, devido ao risco de síndrome serotoninérgica.

## **TRIPTOFANO ► DULOXETINA**

A associação é contraindicada, devido ao risco de síndrome serotoninérgica.

## **TRIPTOFANO ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

A associação é contraindicada, devido ao risco de síndrome serotoninérgica.

Ver também *Fenelzina* ► *Triptofano*.

Ver também *Moclobemida* ► *Triptofano*.

Ver também *Selegilina* ► *Triptofano*.

## **TRIPTOFANO ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

A associação é contraindicada, devido ao risco de síndrome serotoninérgica.

Ver também *Citalopram* ► *Triptofano*.

Ver também *Fluoxetina* ► *Triptofano*.

Ver também *Fluvoxamina* ► *Triptofano*.

Ver também *Paroxetina* ► *Triptofano*.



## **TRIPTOFANO ► LÍTIO**

Ver *Lítio* ► *Triptofano*.

## **TRIPTOFANO ► VILAZODONA**

A associação não é recomendada, devido a aumento importante nos níveis de serotonina, o que pode gerar graves consequências. O uso concomitante é contraindicado, a menos que os benefícios superem os riscos.



# VALNOCTAMIDA

**VALNOCTAMIDA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Valnoctamida*.



# VARDENAFILA

A vardenafila é metabolizada, principalmente, pelo CYP 3A4, com certa contribuição das isoformas CYP 3A5 e CYP 2C. Os inibidores dessas enzimas podem reduzir a depuração de vardenafila e aumentar seus efeitos.

## **VARDENAFILA ► ÁCIDO ACETILSALICÍLICO**

A vardenafila (10 mg) não influencia no tempo de sangramento, quando administrada isoladamente ou em associação com doses baixas de AAS (81 mg, 2 vezes ao dia).

## **VARDENAFILA ► ÁLCOOL**

A vardenafila (20 mg) não potencializa o efeito hipotensor do álcool (0,5 g/kg de peso corporal). A farmacocinética da vardenafila não é alterada.

## **VARDENAFILA ► ALFABLOQUEADORES**

Sugere-se cuidado na administração conjunta desses fármacos, pois ambos são vasodilatadores e hipotensores.

## **VARDENAFILA ► AMIODARONA**

Deve-se evitar a combinação ou optar por uma alternativa: a combinação pode aumentar os níveis plasmáticos de vardenafila, com maior risco de efeitos adversos, de prolongamento do intervalo QT e de arritmias cardíacas.

## **VARDENAFILA ► ANTIÁCIDOS**

Doses únicas de hidróxido de magnésio/hidróxido de alumínio não exerceram influência sobre a biodisponibilidade, nem sobre a concentração máxima da vardenafila.

## **VARDENAFILA ► ANTIBIÓTICOS MACROLÍDEOS**

Deve-se evitar o uso de doses de vardenafila acima de 5 mg em 24 horas: a combinação pode aumentar os níveis plasmáticos de vardenafila, potencializando o risco de efeitos adversos, de prolongamento do intervalo QT e de arritmias cardíacas.

Ver também *Vardenafila* ► *Eritromicina*.

#### **VARDENAFILA ► ATAZANAVIR**

Ver *Vardenafila* ► *Inibidores da Protease*.

#### **VARDENAFILA ► BETABLOQUEADORES**

As investigações farmacocinéticas não revelaram efeitos significativos dos  $\beta$ -bloqueadores sobre a farmacocinética da vardenafila.

#### **VARDENAFILA ► CETOCONAZOL**

O cetoconazol (200 mg), ao ser administrado simultaneamente com vardenafila (5 mg) em voluntários sadios, produziu aumento de 10 vezes na biodisponibilidade e incremento de 4 vezes na concentração da vardenafila. A dose máxima de 5 mg de vardenafila a cada 24 horas não deve ser excedida quando usada em combinação.

#### **VARDENAFILA ► CIMETIDINA**

A biodisponibilidade da vardenafila não foi afetada pela coadministração de cimetidina (400 mg, 2 vezes ao dia).

#### **VARDENAFILA ► CIPROFLOXACINO**

Deve-se evitar a combinação ou optar por uma alternativa: a combinação pode aumentar os níveis plasmáticos de vardenafila, com maior risco de efeitos adversos, de prolongamento do intervalo QT e de arritmias cardíacas.

#### **VARDENAFILA ► CITALOPRAM**

Ver *Citalopram* ► *Vardenafila*.

#### **VARDENAFILA ► CLARITROMICINA**

Ver *Vardenafila* ► *Antibióticos Macrolídeos*.

#### **VARDENAFILA ► DIGOXINA**

Nenhuma interação farmacocinética relevante foi demonstrada na administração concomitante de vardenafila (20 mg) e digoxina.

#### **VARDENAFILA ► ERITROMICINA**

A eritromicina, quando administrada simultaneamente com vardenafila (5 mg) em voluntários sadios, aumentou 4 vezes a biodisponibilidade e 3 vezes (200%) a concentração máxima de vardenafila. A dose máxima de 5 mg de vardenafila a cada 24

horas não deve ser excedida quando ela for usada em combinação com eritromicina.

Ver também *Vardenafila* ► *Antibióticos Macrolídeos*.

#### **VARDENAFILA ► GLIBENCLAMIDA**

Nenhuma interação farmacocinética relevante foi demonstrada na administração concomitante de vardenafila (20 mg) e glibenclamida (3,5 mg).

#### **VARDENAFILA ► HALOPERIDOL**

Ver *Haloperidol* ► *Vardenafila*.

#### **VARDENAFILA ► INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA**

As investigações farmacocinéticas não revelaram efeitos significativos dos IECAs sobre a farmacocinética da vardenafila.

#### **VARDENAFILA ► INIBIDORES DA PROTEASE**

O uso concomitante de inibidores da protease, potentes inibidores da CYP 3A4, pode produzir aumento considerável dos níveis plasmáticos de vardenafila, aumentando o risco de efeitos adversos, de prolongamento do intervalo QT e de arritmias cardíacas. Recomenda-se usar a dose máxima de vardenafila de 2,5 mg em 72 horas quando em combinação com atazanavir, nelfinavir, ritonavir ou saquinavir. A dose máxima de 2,5 mg de vardenafila a cada 24 horas não deve ser excedida quando for usada em combinação com indinavir.

#### **VARDENAFILA ► ITRACONAZOL**

O uso concomitante de inibidores da CYP 3A4 potentes, como o itraconazol, pode produzir aumento considerável dos níveis plasmáticos da vardenafila. Deve-se evitar doses de vardenafila superiores a 2,5 mg em 24 horas se a dose de itraconazol for de 400 mg/dia e superiores a 5 mg em 24 horas se a dose de itraconazol for de 200 mg/dia.

#### **VARDENAFILA ► METADONA**

Ver *Metadona* ► *Vardenafila*.

#### **VARDENAFILA ► METFORMINA**

As investigações farmacocinéticas não revelaram efeitos significativos da metformina sobre a farmacocinética da vardenafila.

#### **VARDENAFILA ► NELFINAVIR**

Ver *Vardenafila* ► *Inibidores da Protease*.

#### **VARDENAFILA ► NIFEDIPINO**

Nenhuma interação farmacocinética relevante foi demonstrada na administração concomitante de vardenafila (20 mg) e nifedipino (30 ou 60 mg).

#### **VARDENAFILA ► NITRATOS E DOADORES DE ÓXIDO NÍTRICO**

O efeito redutor da PA da nitroglicerina sublingual (0,4 mg) administrada 1 e 4 horas após 20 mg de vardenafila foi potencializado em indivíduos sadios de meia-idade. Entretanto, não há informação sobre os possíveis efeitos hipotensivos da vardenafila quando administrada em combinação com nitratos. Portanto, seu uso concomitante é contraindicado.

#### **VARDENAFILA ► PALIPERIDONA**

Ver *Paliperidona* ► *Vardenafila*.

#### **VARDENAFILA ► PIMOZIDA**

Ver *Pimozida* ► *Vardenafila*.

#### **VARDENAFILA ► RANITIDINA**

A biodisponibilidade da vardenafila não foi afetada pela coadministração de ranitidina (150 mg, 2 vezes ao dia).

#### **VARDENAFILA ► RITONAVIR**

Ver *Vardenafila* ► *Inibidores da Protease*.

#### **VARDENAFILA ► SAQUINAVIR**

Ver *Vardenafila* ► *Inibidores da Protease*.

#### **VARDENAFILA ► SULFONILUREIA**

As investigações farmacocinéticas não revelaram efeitos significativos da sulfonilureia sobre a farmacocinética da vardenafila.

#### **VARDENAFILA ► TOPIRAMATO**

Ver *Topiramato* ► *Vardenafila*.

#### **VARDENAFILA ► VARFARINA**

A administração simultânea de varfarina e vardenafila não produziu interações

farmacodinâmicas no tempo de protrombina e nos fatores de coagulação II, VII e X.



# VARENICLINA

A vareniclina, devido às suas características, não costuma apresentar interações medicamentosas clinicamente significativas. É pouco provável que altere a farmacocinética dos compostos que são metabolizados principalmente pelas enzimas do CYP P450. Tendo em vista que seu metabolismo representa menos de 10% de seu *clearance*, é improvável que fármacos conhecidos por afetarem o sistema do CYP P450 alterem a farmacocinética da vareniclina.

## **VARENICLINA ► BUPROPIONA**

Ver *Bupropiona* ► *Vareniclina*.

## **VARENICLINA ► CIMETIDINA**

A administração de cimetidina com vareniclina aumentou a exposição sistêmica desta última em 29%, devido a redução em seu *clearance* renal. Não é necessário ajuste de dose na administração concomitante com cimetidina.

## **VARENICLINA ► DIGOXINA**

O uso de vareniclina (1 mg, a cada 12 horas) não alterou a farmacocinética de estado de equilíbrio da digoxina administrada na dose diária de 0,25 mg.

## **VARENICLINA ► METFORMINA**

A administração de vareniclina (1 mg, a cada 12 horas) não afetou a farmacocinética da metformina (500 mg, a cada 12 horas). Esta não apresenta efeito sobre os padrões farmacocinéticos daquela.

## **VARENICLINA ► NICOTINA**

Ver *Nicotina* ► *Vareniclina*.

## **VARENICLINA ► VARFARINA**

O uso associado de vareniclina (1 mg, a cada 12 horas) não alterou a farmacocinética de dose única de 25 mg de varfarina. O tempo de protrombina também não foi afetado pela administração concomitante de vareniclina.







# VENLAFAXINA

A venlafaxina inibe minimamente as enzimas do CYP P450. O perfil de interações está relacionado aos seguintes efeitos: reduz a agregação plaquetária e o limiar convulsivante; prolonga o intervalo QT; provoca hiponatremia; tem potente efeito serotoninérgico.

## **VENLAFAXINA ► ÁCIDO ACETILSALICÍLICO**

A combinação pode elevar o risco de sangramento, principalmente do TGI.

## **VENLAFAXINA ► ÁCIDO VALPROICO**

Ver *Ácido Valproico ► Venlafaxina*.

## **VENLAFAXINA ► ÁLCOOL**

Não há interação farmacodinâmica entre o etanol e a venlafaxina, não sendo observada potencialização do prejuízo psicomotor produzido pelo álcool (informação do fabricante).

## **VENLAFAXINA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos ► Venlafaxina*.

## **VENLAFAXINA ► BENZATROPINA**

Entre os pacientes tratados com venlafaxina, 12% referem sudorese. A venlafaxina, possivelmente, induz sudorese por afetar de forma indireta o SNS ou por agir de modo direto no hipotálamo. A benztropina bloqueia o receptor colinérgico nas glândulas sudoríparas.

## **VENLAFAXINA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos ► Venlafaxina*.

## **VENLAFAXINA ► BUPROPIONA**

Ver *Bupropiona ► Venlafaxina*.

### **VENLAFAXINA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Venlafaxina*.

### **VENLAFAXINA ► CIMETIDINA**

A cimetidina causa redução superior a 43% no *clearance* da venlafaxina, por diminuição de seu metabolismo de primeira passagem, o que pode resultar em aumento dos níveis séricos deste último fármaco. Os pacientes devem ser monitorados quanto aos efeitos adversos relacionados à dose (p. ex., náuseas, tontura, alterações na PA). O metabólito principal, O-desmetil-venlafaxina, não é afetado.

### **VENLAFAXINA ► CLOZAPINA**

Ver *Clozapina* ► *Venlafaxina*.

### **VENLAFAXINA ► DIURÉTICOS**

Com o uso combinado, deve-se considerar o risco de hiponatremia.

### **VENLAFAXINA ► ELETROCONVULSOTERAPIA**

Ver *Eletroconvulsoterapia* ► *Venlafaxina*.

### **VENLAFAXINA ► FENITOÍNA**

A fenitoína diminui os níveis séricos de venlafaxina, pois estimula seu metabolismo hepático (P450 X 2D6 e 3A3/4).

### **VENLAFAXINA ► HALOPERIDOL**

Ver *Haloperidol* ► *Venlafaxina*.

### **VENLAFAXINA ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

Ver *Fenelzina* ► *Venlafaxina*.

Ver *Tranilcipromina* ► *Venlafaxina*.

### **VENLAFAXINA ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

A combinação com outras substâncias capazes de aumentar os níveis de serotonina eleva o risco de síndrome serotoninérgica. É aconselhável cautela, especialmente no uso de venlafaxina associada a fluoxetina ou a fluvoxamina, que podem aumentar os níveis séricos de venlafaxina, elevando ainda mais esse risco.

### **VENLAFAXINA ► LISDEXANFETAMINA**

Ver *Lisdexanfetamina* ► *Venlafaxina*.

#### **VENLAFAXINA ► LÍTIO**

Ver *Lítio* ► *Venlafaxina*.

#### **VENLAFAXINA ► METILFENIDATO**

Ver *Metilfenidato* ► *Venlafaxina*.

#### **VENLAFAXINA ► METOCLOPRAMIDA**

A associação resulta em aumento dos níveis de serotonina. Há risco elevado de síndrome serotoninérgica, SNM, distonia ou outros ECEs. Deve-se monitorar a combinação com cuidado e buscar alternativas, se possível.

#### **VENLAFAXINA ► MIRTAZAPINA**

Ver *Mirtazapina* ► *Venlafaxina*.

#### **VENLAFAXINA ► MOCLOBEMIDA**

Ver *Moclobemida* ► *Venlafaxina*.

#### **VENLAFAXINA ► ONDANSETRONA**

Ver *Ondansetrona* ► *Venlafaxina*.

#### **VENLAFAXINA ► OXCARBAZEPINA**

Ver *Oxcarbazepina* ► *Venlafaxina*.

#### **VENLAFAXINA ► PROPRANOLOL**

Há relato de interação medicamentosa entre esses fármacos, com provável inibição do metabolismo da venlafaxina.

#### **VENLAFAXINA ► RISPERIDONA**

Ver *Risperidona* ► *Venlafaxina*.

#### **VENLAFAXINA ► SIBUTRAMINA**

Ver *Sibutramina* ► *Venlafaxina*.

#### **VENLAFAXINA ► TAMOXIFENO**

A associação de tamoxifeno com antidepressivos foi avaliada em mulheres com câncer de mama e indicação de uso de antidepressivos. A venlafaxina foi a substância que

apresentou menor efeito no metabolismo do tamoxifeno, podendo ser indicada como a escolha mais segura entre os antidepressivos estudados.

#### **VENLAFAXINA ► TOPIRAMATO**

Ver *Topiramato* ► *Venlafaxina*.

#### **VENLAFAXINA ► TRIFLUOPERAZINA**

Ver *Trifluoperazina* ► *Venlafaxina*.

#### **VENLAFAXINA ► VARFARINA**

Não parece haver interação entre esses fármacos. Pode ocorrer aumento do INR. Deve-se monitorar com cuidado a associação, em especial no início e na descontinuação do tratamento.

#### **VENLAFAXINA ► VORTIOXETINA**

A combinação aumenta o efeito serotoninérgico da vortioxetina, podendo causar síndrome serotoninérgica. Deve-se evitar o uso concomitante.

#### **VENLAFAXINA ► ZALEPLONA**

Ensaios clínicos demonstram ausência de interação significativa.

#### **VENLAFAXINA ► ZOLPIDEM**

A despeito de o zolpidem ser desprovido de efeitos serotoninérgicos, existem relatos esporádicos de alucinações visuais, com duração média de 7 horas, em pacientes que usaram zolpidem e algum antidepressivo (sertralina, desipramina, fluoxetina, bupropiona ou venlafaxina). As alucinações associadas ao uso isolado de zolpidem costumam ser menos persistentes, durando, no máximo, 30 minutos.



# VIGABATRINA

A vigabatrina não induz o sistema hepático do CYP P450 e não se liga a proteínas plasmáticas.

## **VIGABATRINA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Vigabatrina*.

## **VIGABATRINA ► FENITOÍNA**

Durante a administração concomitante de vigabatrina e fenitoína, foi relatada diminuição dos níveis plasmáticos da fenitoína em alguns dos estudos clínicos (cerca de 16 a 33%). Não há necessidade de ajuste de dose.

## **VIGABATRINA ► VARFARINA**

A combinação pode diminuir o INR, por indução do metabolismo hepático.



# VILAZODONA

A vilazodona é metabolizada, principalmente, pelo CYP 3A4 e, em menor escala, pelos CYP 2C19 e 2D6. Parece haver também um metabolismo não CYP-dependente, mediado pela carboxilesterase. Estudos *in vitro* de diversas substâncias em combinação com vilazodona mostraram interação farmacocinética significativa somente com inibidores do CYP 3A4. A associação com tais substâncias pode causar aumento de 50% nos níveis séricos. Ainda que a interação da vilazodona com indutores do CYP 3A4 não tenha sido avaliada, acredita-se que essa combinação possa ocasionar redução do nível sérico, possivelmente causando diminuição na efetividade da droga. A coadministração da vilazodona com substratos de CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 3A4 ou CYP 26 em geral não resulta em mudanças significativas nas concentrações desses substratos.

## **VILAZODONA ► ÁCIDO VALPROICO**

Ver *Ácido Valproico ► Vilazodona*.

## **VILAZODONA ► ÁLCOOL**

A associação pode causar piora do prejuízo motor, por efeitos aditivos.

## **VILAZODONA ► ANTICOAGULANTES**

A associação da vilazodona com fármacos que interferem na coagulação, como varfarina, AAS e AINEs, pode aumentar o risco de sangramento anormal.

## **VILAZODONA ► BUSPIRONA**

Há risco de síndrome serotoninérgica com a associação.

## **VILAZODONA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina ► Vilazodona*.

## **VILAZODONA ► CETOCONAZOL**

O cetoconazol é um potente inibidor da CYP 3A4. A associação com vilazodona pode aumentar as concentrações do cetoconazol em até 50%. Recomenda-se reduzir a dose

da vilazodona para 20 mg quando tal combinação for necessária.

#### **VILAZODONA ► CIMETIDINA**

A cimetidina é um inibidor fraco da CYP 3A4, não necessitando de ajuste da dose da vilazodona quando em associação com esse medicamento.

#### **VILAZODONA ► CLOZAPINA**

A associação pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, SNM, SIADH e hiponatremia.

#### **VILAZODONA ► ERITROMICINA**

A eritromicina é um inibidor moderado da CYP 3A4, podendo aumentar as concentrações séricas de vilazodona. Recomenda-se observar a ocorrência de efeitos adversos e reduzir a dose desta última, caso necessário.

#### **VILAZODONA ► HALOPERIDOL**

Ver *Haloperidol* ► *Vilazodona*.

#### **VILAZODONA ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

A vilazodona é contraindicada em pacientes que estejam utilizando IMAOs. Recomenda-se que haja um intervalo de 2 semanas entre a utilização dessas substâncias.

#### **VILAZODONA ► LISDEXANFETAMINA**

Ver *Lisdexanfetamina* ► *Vilazodona*.

#### **VILAZODONA ► OLANZAPINA**

Ver *Olanzapina* ► *Vilazodona*.

#### **VILAZODONA ► OUTROS ANTIDEPRESSIVOS**

Há risco de síndrome serotoninérgica com a associação.

#### **VILAZODONA ► QUETIAPINA**

Ver *Quetiapina* ► *Vilazodona*.

#### **VILAZODONA ► RISPERIDONA**

Ver *Risperidona* ► *Vilazodona*.



### **VILAZODONA ► TRAMADOL**

Há risco de síndrome serotoninérgica com a associação.

### **VILAZODONA ► TRIPTOFANO**

Ver *Triptofano* ► *Vilazodona*.



# VORTIOXETINA

## **VORTIOXETINA ► ABCIXIMABE**

A associação aumenta o risco de sangramento, devendo ser usada com cautela.

## **VORTIOXETINA ► ÁLCOOL**

O álcool pode aumentar a toxicidade dos ISRSs. Deve-se evitar a associação.

## **VORTIOXETINA ► ANTICOAGULANTES**

A combinação pode potencializar o efeito anticoagulante, aumentando o risco de sangramento.

## **VORTIOXETINA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos* ► *Vortioxetina*.

## **VORTIOXETINA ► AZUL DE METILENO**

O uso combinado é contraindicado, pois aumenta o efeito serotoninérgico da vortioxetina, podendo causar síndrome serotoninérgica.

## **VORTIOXETINA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Vortioxetina*.

## **VORTIOXETINA ► BETABLOQUEADORES**

A combinação pode aumentar os níveis séricos de  $\beta$ -bloqueadores, exceto do atenolol.

## **VORTIOXETINA ► BUPROPIONA**

Ver *Bupropiona* ► *Vortioxetina*.

## **VORTIOXETINA ► BUSPIRONA**

A associação deve ser evitada, pois pode aumentar o efeito serotoninérgico dos ISRSs, levando a síndrome serotoninérgica, bem como diminuir o metabolismo da bupiriona.

### **VORTIOXETINA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Vortioxetina*.

### **VORTIOXETINA ► CLORPROMAZINA**

A combinação aumenta os níveis de vortioxetina. Deve-se considerar a redução de dose de vortioxetina ou a troca de medicamento.

### **VORTIOXETINA ► COCAÍNA**

A associação deve ser evitada, pois aumenta os níveis de vortioxetina por interferência na CYP 2D6.

### **VORTIOXETINA ► DULOXETINA**

Ver *Duloxetine* ► *Vortioxetina*.

### **VORTIOXETINA ► EFAVIRENZ**

A combinação diminui os níveis de vortioxetina por aumento do metabolismo. Deve-se considerar aumentar a dose de vortioxetina, não excedendo 3 vezes a dose original.

### **VORTIOXETINA ► FENELZINA**

Ver *Vortioxetina* ► *Inibidores da Monoaminooxidase*.

### **VORTIOXETINA ► INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

O uso concomitante é contraindicado, pois aumenta o efeito serotoninérgico da vortioxetina, podendo causar síndrome serotoninérgica.

### **VORTIOXETINA ► INIBIDORES DA PROTEASE**

A associação deve ser evitada, pois aumenta os níveis de vortioxetina por inibição da enzima CYP 2D6. Deve-se reduzir a dose de vortioxetina ou considerar outro tratamento.

### **VORTIOXETINA ► INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

A combinação aumenta o efeito serotoninérgico da vortioxetina, podendo causar síndrome serotoninérgica.

### **VORTIOXETINA ► LINEZOLIDA**

Há aumento da toxicidade da vortioxetina por meio do potássio sérico. A combinação pode aumentar o efeito serotoninérgico, em decorrência da inibição da MAO-A. Se o uso

for necessário, a vortioxetina deve ser suspensa. Deve-se monitorar a ocorrência de síndrome serotoninérgica por 3 semanas. O uso concomitante é contraindicado.

#### **VORTIOXETINA ► LÍTIO**

Ver *Lítio* ► *Vortioxetina*.

#### **VORTIOXETINA ► LOPINAVIR**

Ver *Vortioxetina* ► *Inibidores da Protease*.

#### **VORTIOXETINA ► MIRTAZAPINA**

Ver *Mirtazapina* ► *Vortioxetina*.

#### **VORTIOXETINA ► ÔMEGA-3**

A combinação aumenta o efeito anticoagulante da vortioxetina. Recomenda-se cautela.

#### **VORTIOXETINA ► OPIOIDES**

A combinação tem potencial para aumentar os efeitos serotoninérgicos dos ISRSs, podendo causar síndrome serotoninérgica. Recomenda-se cautela.

#### **VORTIOXETINA ► OXCARBAZEPINA**

Ver *Oxcarbazepina* ► *Vortioxetina*.

#### **VORTIOXETINA ► RITONAVIR**

Ver *Vortioxetina* ► *Inibidores da Protease*.

#### **VORTIOXETINA ► TRANILCIPROMINA**

Ver *Vortioxetina* ► *Inibidores da Monoaminoxidase*.

#### **VORTIOXETINA ► TRAZODONA**

Deve-se evitar a associação, devido ao aumento do efeito serotoninérgico da vortioxetina, podendo causar síndrome serotoninérgica.

#### **VORTIOXETINA ► VENLAFAXINA**

Ver *Venlafaxina* ► *Vortioxetina*.



# ZALEPLONA

Como a zaleplona é metabolizada pelas enzimas aldeído-oxidase (em maior extensão) e CYP 3A4 (em menor escala), inibidores dessas enzimas tendem a reduzir o *clearance* da zaleplona, e seus indutores tendem a aumentá-lo.

## **ZALEPLONA ► ÁLCOOL**

Foram observados efeitos aditivos de curta duração (2 a 4 horas) com álcool. Dessa forma, o uso concomitante deve ser evitado, pois pode potencializar os efeitos colaterais da zaleplona. A potencialização resulta de interação farmacodinâmica, pois a zaleplona não interfere na farmacocinética do etanol.

## **ZALEPLONA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina ► Zaleplona*.

## **ZALEPLONA ► CETOCONAZOL**

A associação pode elevar os níveis séricos de zaleplona.

## **ZALEPLONA ► CIMETIDINA**

A coadministração de cimetidina aumentou a concentração plasmática da zaleplona em 85%. A cimetidina inibe tanto a aldeído-oxidase (*in vitro*) como a CYP 3A4 (*in vitro* e *in vivo*), enzimas envolvidas na metabolização da zaleplona.

## **ZALEPLONA ► DIFENIDRAMINA**

A difenidramina é um inibidor da enzima aldeído-oxidase em fígados de ratos, mas seu efeito em fígado humano não está estabelecido. Não é observada interação farmacocinética entre zaleplona e difenidramina após a administração de dose única (10 e 50 mg, respectivamente). Recomenda-se atenção, pois ambas as medicações agem no SNC, sendo possível ocorrer um efeito de interação farmacodinâmica.

## **ZALEPLONA ► ERITROMICINA**

A coadministração de uma única dose de eritromicina associada a zaleplona produziu aumento de 34% nas concentrações plasmáticas da última. Não existem estudos com

doses repetidas de eritromicina. Deve-se ter cuidado com a associação.

#### **ZALEPLONA ► FENITOÍNA**

A fenitoína reduz a concentração sérica de zaleplona por indução da enzima CYP 3A4.

#### **ZALEPLONA ► FENOBARBITAL**

O fenobarbital reduz a concentração sérica de zaleplona por indução da enzima CYP 3A4.

#### **ZALEPLONA ► IMIPRAMINA**

Foram observados efeitos aditivos na sedação e comprometimento no desempenho psicomotor devido à interação farmacodinâmica. Não há interação farmacocinética entre as drogas.

#### **ZALEPLONA ► RIFAMPICINA**

A rifampicina reduz o efeito hipnótico da zaleplona por indução da enzima CYP 3A4.

#### **ZALEPLONA ► TIORIDAZINA**

Foram observados efeitos aditivos (sedação) de curta duração (2 a 4 horas) com a tioridazina, provocando redução do estado de alerta e comprometimento no desempenho psicomotor.

#### **ZALEPLONA ► TOPIRAMATO**

Ver *Topiramato* ► *Zaleplona*.

#### **ZALEPLONA ► VARFARINA**

Conforme ensaios clínicos, não há interação significativa.



# ZIPRASIDONA

A ziprasidona é metabolizada pela enzima aldeído-oxidase e, em menor extensão, pelos CYP 3A4 e 1A2. As interações por rotas do CYP P450 restringem-se a potentes inibidores ou indutores do 3A4. A ziprasidona não demonstra efeito inibitório sobre o CYP 1A2, o CYP 2C9 ou o CYP 2C19. É improvável que ela cause interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas por essas enzimas. A ziprasidona liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas.

## **ZIPRASIDONA ► ÁLCOOL**

A combinação de APs com álcool pode aumentar a sedação e os efeitos depressores do SNC, além de elevar a incidência de ECEs.

## **ZIPRASIDONA ► AMIODARONA**

A associação é contraindicada, devido ao risco de prolongamento do intervalo QT e de arritmias cardíacas.

## **ZIPRASIDONA ► ANTIÁCIDOS**

Diversas doses de antiácido à base de alumínio ou magnésio não alteraram a farmacocinética da ziprasidona.

## **ZIPRASIDONA ► ANTICONCEPCIONAIS ORAIS**

A administração de ziprasidona não resultou em alteração significativa na farmacocinética de estrógenos (etinilestradiol, um substrato do CYP 3A4) ou de progesterona.

## **ZIPRASIDONA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos ► Ziprasidona*.

## **ZIPRASIDONA ► BUPROPIONA**

Ver *Bupropiona ► Ziprasidona*.

## **ZIPRASIDONA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Ziprasidona*.

#### **ZIPRASIDONA ► CETOCONAZOL**

O cetoconazol, um potente inibidor do CYP 3A4, na dose de 400 mg ao dia, produziu aumento de cerca de 35% na concentração da ziprasidona, mas, aparentemente, sem relevância clínica.

#### **ZIPRASIDONA ► CIMETIDINA**

A cimetidina, um inibidor não específico do CYP, não afetou de forma significativa a farmacocinética da ziprasidona.

#### **ZIPRASIDONA ► CITALOPRAM**

Ver *Citalopram* ► *Ziprasidona*.

#### **ZIPRASIDONA ► CLONIDINA**

Ver *Clonidina* ► *Ziprasidona*.

#### **ZIPRASIDONA ► CLORPROMAZINA**

Ver *Clorpromazina* ► *Ziprasidona*.

#### **ZIPRASIDONA ► DEXTROMETORFANO**

A ziprasidona em princípio não altera o metabolismo do dextrometorfano.

#### **ZIPRASIDONA ► DROPERIDOL**

O uso simultâneo desses medicamentos está contraindicado, devido à exacerbação do risco de cardiotoxicidade.

#### **ZIPRASIDONA ► DULOXETINA**

Ver *Duloxetina* ► *Ziprasidona*.

#### **ZIPRASIDONA ► ESCITALOPRAM**

Ver *Escitalopram* ► *Ziprasidona*.

#### **ZIPRASIDONA ► FLUOXETINA**

Ver *Fluoxetina* ► *Ziprasidona*.

#### **ZIPRASIDONA ► FLUPENTIXOL**

Ver *Flupentixol* ► *Ziprasidona*.



**ZIPRASIDONA ► FLUVOXAMINA**

Ver *Fluvoxamina* ► *Ziprasidona*.

**ZIPRASIDONA ► HALOPERIDOL**

Ver *Haloperidol* ► *Ziprasidona*.

**ZIPRASIDONA ► LÍTIO**

Ver *Lítio* ► *Ziprasidona*.

**ZIPRASIDONA ► METADONA**

Ver *Metadona* ► *Ziprasidona*.

**ZIPRASIDONA ► PALIPERIDONA**

Ver *Paliperidona* ► *Ziprasidona*.

**ZIPRASIDONA ► PIMOZIDA**

Ver *Pimozida* ► *Ziprasidona*.

**ZIPRASIDONA ► PROMETAZINA**

Ver *Prometazina* ► *Ziprasidona*.

**ZIPRASIDONA ► QUETIAPINA**

Ver *Quetiapina* ► *Ziprasidona*.

**ZIPRASIDONA ► RISPERIDONA**

Ver *Risperidona* ► *Ziprasidona*.

**ZIPRASIDONA ► TETRABENAZINA**

Deve-se evitar utilizar ziprasidona em combinação com outros agentes que também possam prolongar o intervalo QT.

**ZIPRASIDONA ► TOPIRAMATO**

Ver *Topiramato* ► *Ziprasidona*.

**ZIPRASIDONA ► TRANILCIPROMINA**

Ver *Tranilcipromina* ► *Ziprasidona*.

**ZIPRASIDONA ► VARFARINA**

A ligação da ziprasidona às proteínas plasmáticas não foi alterada pela varfarina.



# ZOLPIDEM

O zolpidem é metabolizado, principalmente, pela isoenzima CYP 3A4, mas também por muitas outras enzimas do CYP. Desse modo, sua biotransformação não é tão alterada por indutores e inibidores do CYP 3A4, como ocorre com o triazolam e o diazepam, por exemplo. Sua metabolização ocorre, principalmente, por oxidação e hidroxilação.

## **ZOLPIDEM ► ÁCIDO VALPROICO**

Ver *Ácido Valproico ► Zolpidem*.

## **ZOLPIDEM ► ÁLCOOL**

O uso associado de zolpidem e álcool aumenta a sedação, afetando o desempenho de indivíduos em testes de atenção. Entretanto, não há alteração dos parâmetros farmacocinéticos de ambas as substâncias. O potencial de abuso do zolpidem parece ser modesto e não sofrer aumento em razão do uso associado de álcool.

## **ZOLPIDEM ► ANTICONCEPCIONAIS ORAIS**

O uso de ACOs em associação com zolpidem diminui os níveis séricos do último, porém não de forma clinicamente significativa.

## **ZOLPIDEM ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos ► Zolpidem*.

## **ZOLPIDEM ► ANTI-HISTAMÍNICOS**

O uso associado de zolpidem com outras substâncias depressoras do SNC produz aumento dos efeitos sedativos.

## **ZOLPIDEM ► ANTIPSICÓTICOS**

O uso associado de zolpidem com outras substâncias depressoras do SNC produz aumento dos efeitos sedativos.

Ver também *Clorpromazina ► Zolpidem*.

Ver também *Haloperidol ► Zolpidem*.

### **ZOLPIDEM ► ANTIRRETROVIRAIS**

O ritonavir ocasiona pequena diminuição na eliminação do zolpidem, sem relevância clínica.

### **ZOLPIDEM ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Zolpidem*.

### **ZOLPIDEM ► BUPROPIONA**

Ver *Bupropiona* ► *Zolpidem*.

### **ZOLPIDEM ► CAFEÍNA**

Diferentemente do que acontece com alguns BZDs, a ação sedativa do zolpidem não é contrabalançada por uma dose de 300 mg de cafeína.

### **ZOLPIDEM ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Zolpidem*.

### **ZOLPIDEM ► CETAMINA**

Ver *Cetamina* ► *Zolpidem*.

### **ZOLPIDEM ► CETOCONAZOL**

O cetoconazol diminui o metabolismo do zolpidem, aumentando seus níveis séricos e sua meia-vida.

### **ZOLPIDEM ► CIMETIDINA**

Há prolongamento do tempo de sedação do zolpidem quando a cimetidina é coadministrada, apesar de esta não alterar sua farmacocinética.

### **ZOLPIDEM ► CIPROFLOXACINO**

A utilização dessa associação em indivíduos saudáveis pode aumentar a biodisponibilidade do zolpidem.

### **ZOLPIDEM ► CLARITROMICINA**

A claritromicina pode aumentar os níveis séricos de zolpidem por reduzir o metabolismo do CYP 3A4. Deve-se ter cuidado com o uso associado.

### **ZOLPIDEM ► CLORPROMAZINA**

Ver *Clorpromazina* ► *Zolpidem*.

Ver também *Zolpidem* ► *Antipsicóticos*.

#### **ZOLPIDEM ► DIGOXINA**

A digoxina não altera a farmacocinética do zolpidem.

#### **ZOLPIDEM ► ERITROMICINA**

A eritromicina aumentou em até 4 vezes os níveis séricos de zolpidem em voluntários sadios. Em alguns casos, é necessária a redução da dose do último.

#### **ZOLPIDEM ► ERVA-DE-SÃO-JOÃO (HIPÉRICO)**

A erva-de-São-João causa diminuição nos níveis séricos do zolpidem, possivelmente por estímulo da atividade do CYP 3A4.

#### **ZOLPIDEM ► FENITOÍNA**

Em tese, por induzir o CYP 3A4, a fenitoína pode aumentar parcialmente o metabolismo do zolpidem, reduzindo seu efeito hipnótico.

#### **ZOLPIDEM ► FLUCONAZOL**

O fluconazol altera levemente a farmacocinética do zolpidem, sem relevância clínica.

#### **ZOLPIDEM ► FLUMAZENIL**

O flumazenil antagoniza o efeito hipnótico do zolpidem, embora não altere sua farmacocinética.

#### **ZOLPIDEM ► FLUOXETINA**

Ver *Fluoxetina* ► *Zolpidem*.

#### **ZOLPIDEM ► FLUPENTIXOL**

Ver *Flupentixol* ► *Zolpidem*.

#### **ZOLPIDEM ► FLUVOXAMINA**

Ver *Fluvoxamina* ► *Zolpidem*.

#### **ZOLPIDEM ► HALOPERIDOL**

Ver *Haloperidol* ► *Zolpidem*.

Ver *Zolpidem* ► *Antipsicóticos*.

#### **ZOLPIDEM ► HIDROXIZINA**

Ver *Hidroxizina* ► *Zolpidem*.

#### **ZOLPIDEM ► ITRACONAZOL**

A farmacocinética e a farmacodinâmica de uma dose de zolpidem praticamente não são alteradas com o uso de itraconazol.

#### **ZOLPIDEM ► LAMOTRIGINA**

Ver *Lamotrigina* ► *Zolpidem*.

#### **ZOLPIDEM ► OPIOIDES**

A coadministração de zolpidem com outros depressores do SNC aumenta o risco de depressão do SNC.

#### **ZOLPIDEM ► OXIBATO DE SÓDIO**

Ver *Oxibato de Sódio* ► *Zolpidem*.

#### **ZOLPIDEM ► PROPOFOL**

A associação é contraindicada, pelo risco de depressão respiratória e do SNC, de alteração no funcionamento psicomotor e de outros efeitos aditivos.

#### **ZOLPIDEM ► RIFAMPICINA**

A rifampicina, potente indutor do CYP 3A4, reduz os níveis séricos de zolpidem e, consequentemente, a exposição aos efeitos farmacodinâmicos deste, podendo diminuir sua eficácia.

#### **ZOLPIDEM ► SERTRALINA**

Ver *Sertralina* ► *Zolpidem*.

#### **ZOLPIDEM ► TIORIDAZINA**

Ver *Tioridazina* ► *Zolpidem*.

#### **ZOLPIDEM ► TOPIRAMATO**

Ver *Topiramato* ► *Zolpidem*.

#### **ZOLPIDEM ► TRIFLUOPERAZINA**

Ver *Trifluoperazina* ► *Zolpidem*.

#### **ZOLPIDEM ► VARFARINA**

A varfarina não altera a farmacocinética do zolpidem.

**ZOLPIDEM ► VENLAFAXINA**

Ver *Venlafaxina* ► *Zolpidem*.



# ZONISAMIDA

A zonisamida é um substrato menor do CYP 2C19 e maior do 3A4.

## **ZONISAMIDA ► ÁLCOOL**

Pode haver potencialização dos efeitos depressores sobre o SNC.

## **ZONISAMIDA ► BARBITÚRICOS**

Os barbitúricos podem reduzir o nível sérico de zonisamida, sendo necessário aumento da dose desta.

## **ZONISAMIDA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina ► Zonisamida*.

## **ZONISAMIDA ► DIGOXINA**

A combinação dever ser utilizada com cautela, pois pode aumentar os níveis séricos de digoxina.

## **ZONISAMIDA ► FENITOÍNA**

A fenitoína pode ser um indutor do CYP 3A4, podendo reduzir os níveis séricos de zonisamida, sendo necessário o aumento da dose desta.

## **ZONISAMIDA ► RIFAMPICINA**

Pode ser necessário ajuste da dose de zonisamida, pois a rifampicina, um potente indutor da CYP 3A4, pode diminuir os níveis séricos de zonisamida.

## **ZONISAMIDA ► TOPIRAMATO**

Ver *Topiramato ► Zonisamida*.





# ZOPICLONA

A zopiclona tem metabolização hepática pela isoenzima CYP 3A4, além de outras enzimas CYP, podendo, dessa forma, sofrer interação com os inibidores ou os indutores dessa enzima. Nesse processo, ela sofre oxidação, descarboxilação e desmetilação.

## **ZOPICLONA ► ÁLCOOL**

O uso associado de zopiclona e álcool produz aumento dos efeitos sedativos, sem alterar a farmacocinética da zopiclona. Entretanto, essas ações são menos intensas do que aquelas observadas com a associação de BZDs e álcool.

## **ZOPICLONA ► ANIRACETAM**

Em 7 de 9 pacientes com doenças cerebrovasculares ou degenerativas, a associação de zopiclona e aniracetam conseguiu um acréscimo de 50% na duração do sono. Pode ser uma combinação útil para pacientes que necessitam usar zopiclona por longo tempo.

## **ZOPICLONA ► ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Ver *Antidepressivos Tricíclicos ► Zopiclona*.

## **ZOPICLONA ► ANTI-HISTAMÍNICOS**

A associação pode produzir aumento dos efeitos sedativos.

## **ZOPICLONA ► ANTIPSICÓTICOS**

O uso associado de zopiclona com substâncias depressoras do SNC produz aumento dos efeitos sedativos.

## **ZOPICLONA ► ATRACÚRIO**

A associação de zopiclona com bloqueadores neuromusculares aumenta o efeito dos últimos.

## **ZOPICLONA ► ATROPINA**

Os níveis plasmáticos de zopiclona são significativamente reduzidos pela atropina.

## **ZOPICLONA ► BENZODIAZEPÍNICOS**

Ver *Benzodiazepínicos* ► *Zopiclona*.

## **ZOPICLONA ► CAFEÍNA**

Em doses habituais, a zopiclona pode reverter os efeitos excitatórios de uma dose alta de cafeína (300 mg); todavia, o inverso não ocorre tão facilmente.

## **ZOPICLONA ► CARBAMAZEPINA**

Ver *Carbamazepina* ► *Zopiclona*.

## **ZOPICLONA ► CETOCONAZOL**

O cetoconazol diminui o metabolismo da zopiclona, aumentando seus efeitos sedativos, sendo necessário, em alguns casos, o ajuste da dose de zopiclona.

## **ZOPICLONA ► CIMETIDINA**

A cimetidina inibe o metabolismo da zopiclona, aumentando seus efeitos sedativos, sendo necessário, em alguns casos, o ajuste da dose de zopiclona.

## **ZOPICLONA ► CLARITROMICINA**

Os níveis séricos de zopiclona podem aumentar quando associada a claritromicina.

## **ZOPICLONA ► CLORPROMAZINA**

Ver *Clorpromazina* ► *Zopiclona*.

## **ZOPICLONA ► ERITROMICINA**

A eritromicina é capaz de duplicar, em 1 hora, a concentração plasmática da zopiclona, reduzindo o tempo necessário para atingir a concentração máxima e acelerando sua absorção, com início mais rápido do efeito hipnótico.

## **ZOPICLONA ► ERVA-DE-SÃO-JOÃO (HIPÉRICO)**

Pode haver redução dos níveis séricos de zopiclona quando associada a erva-de-São-João.

## **ZOPICLONA ► FENITOÍNA**

Por ser um potente indutor da CYP 3A4, a fenitoína reduz significativamente o efeito hipnótico da zopiclona. Essa ação é contrabalançada, em parte, pelo efeito sedativo de ambos os fármacos.

### **ZOPICLONA ► FENOBARBITAL**

Por serem indutores da CYP 3A4, os fenobarbitais reduzem de forma significativa a concentração plasmática da zopiclona. No entanto, o efeito sedativo pode se manter por efeito aditivo.

### **ZOPICLONA ► ITRACONAZOL**

O itraconazol interfere nos parâmetros farmacocinéticos da zopiclona, prolongando sua meia-vida e aumentando sua concentração máxima. Porém, pelo menos em adultos jovens, essa interação parece irrelevante clinicamente.

### **ZOPICLONA ► METOCLOPRAMIDA**

Os níveis séricos de zopiclona são significativamente aumentados pela metoclopramida.

### **ZOPICLONA ► PANCURÔNIO**

A associação de zopiclona com bloqueadores neuromusculares aumenta o efeito dos últimos.

### **ZOPICLONA ► PROPOFOL**

Ao contrário de BZDs como o flurazepam, empregado na indução anestésica, a zopiclona é desprovida de efeitos sinérgicos com o propofol, embora também facilite a atividade gabaérgica.

### **ZOPICLONA ► RANITIDINA**

O uso de 150 mg de ranitidina oral com zopiclona não resultou em aumento da sedação.

### **ZOPICLONA ► RIFAMPICINA**

Por ser um potente indutor da CYP 3A4, a rifampicina reduz significativamente a concentração plasmática e o efeito hipnótico da zopiclona.

### **ZOPICLONA ► RITONAVIR**

Os níveis séricos de zopiclona podem aumentar quando associada a ritonavir.

## SITES

Drug Interaction Checker [Internet]. WebMD LLC; c1994-2015. [capturado em 18 maio 2015]. Disponível em: <http://reference.medscape.com>

Drugs.com [Internet]. Dallas, TX: Drugsite Trust; c2000-2015. [capturado em 18 maio 2015]. Disponível em: <http://www.drugs.com>

Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table [Internet]. Indianapolis, IN: Indiana University School of Medicine; 2007. [atualizado em 12 jan. 2009; capturado em 18 maio 2015]. Disponível em: <http://www.drug-interactions.com>

Healthline: Drug Interactions [Internet]. San Francisco, CA: Healthline Networks, Inc.; c2005-2015. [capturado em 18 maio 2015]. Disponível em: <http://www.healthline.com>

Interações Medicamentosas [Internet]. c2008-2012. [capturado em 18 maio 2015]. Disponível em: <http://www.interacoesmedicamentosas.com.br>

UpToDate [Internet]. UpToDate, Inc.; 2015 [capturado em 18 maio 2015]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>. Apenas para assinantes.

## APLICATIVOS

Epocrates [Internet]. [capturado em 18 maio 2015]. Disponível para Android (Google Play Store) e iOS (AppStore) em: <http://www.epocrates.com>

eVita – Interações Medicamentosas [Internet]. [capturado em 18 maio 2015]. Disponível para iOS (AppStore) em: <http://www.evita.med.br/>

SEÇÃO

# 5

# **PSICOFÁRMACOS EM DOENÇAS E PROBLEMAS FÍSICOS**

**LUCIANO ISOLAN**

**ALEXANDRE ANNES HENRIQUES**

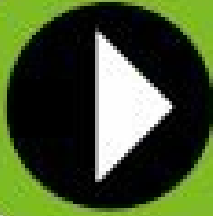
**CRISTIANO TSCHIEDEL BELEM DA SILVA**

**DÉBORA VIGEVANI SCHAF**

**FABIANO ALVES GOMES**

**FERNANDA L. C. BAEZA**

**ARISTIDES VOLPATO CORDIOLI**



## ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

O AVC é uma súbita perda de função cerebral resultante da interferência no suprimento sanguíneo. Pacientes pós-AVC têm risco significativo de distúrbios neuropsiquiátricos, como transtornos neurocognitivos, depressão, mania, ansiedade e psicose. Sintomas cognitivos, desinibição, apatia e fadiga também são comuns. O transtorno psiquiátrico mais comum após AVC é a depressão, presente em 20 a 60% dos casos. Diversos estudos indicam excesso de mortalidade em pacientes deprimidos pós-AVC.

### ► ANTIPSICÓTICOS

Em pacientes com sintomas psicóticos relacionados a transtorno neurocognitivo decorrente de AVC, o uso de APSGs está relacionado a maior risco de morte e de eventos cardiovasculares quando comparado a placebo. Esses achados motivaram um alerta da FDA desencorajando o uso dessa classe de medicamentos nessa população, o qual mais tarde foi ampliado também aos APPGs. Em um estudo de caso-controle, o uso de risperidona e quetiapina nos 30 dias anteriores aumentou significativamente o risco de AVC entre idosos sem DCV prévia.<sup>1</sup> Assim, é recomendável pesar riscos e benefícios com cautela antes de prescrever APs para pacientes com risco cardiovascular elevado, especialmente aqueles que já têm história de evento isquêmico. Quando indicados, deve-se preferir APPGs de alta potência, como o haloperidol. Recomenda-se usar sempre a menor dose possível.

### ► ANTIDEPRESSIVOS

Acredita-se que os antidepressivos, além de melhorar a função cognitiva, aumentam a adesão aos programas de reabilitação e às recomendações médicas.<sup>2</sup> Não há diretrizes disponíveis recomendando fármacos específicos, bem como dosagem e tempo de tratamento. Entre os fármacos estudados até o momento no tratamento da depressão pós-AVC, o citalopram, a fluoxetina, a nortriptilina, a sertralina, a trazodona e a venlafaxina mostraram-se efetivos em ECRs. Algumas evidências iniciais demonstram a segurança da paroxetina e do milnaciprano no tratamento da depressão pós-AVC.

Existem restrições para o uso dos ADTs, especialmente os que têm maiores efeitos anticolinérgicos, como a amitriptilina, a clomipramina e a imipramina. Tais fármacos

estão mais associados à ocorrência de hipotensão ortostática, sedação excessiva, retenção urinária, prostatismo, arritmias e agravamento de déficits cognitivos, paraefeitos especialmente indesejados na população idosa. Se um ADT for usado, deve-se preferir uma amina secundária, especialmente a nortriptilina. Fármacos que predispõem a convulsões, como a bupropiona, a maprotilina e a clomipramina, devem ser evitados. Os IMAOs irreversíveis, por seus possíveis efeitos sobre a PA, também devem ser evitados. A moclobemida, por sua vez, apresenta poucos efeitos adversos, sendo bem tolerada nesses pacientes. Como os idosos apresentam alterações nos parâmetros farmacocinéticos (absorção, ligação a proteínas, metabolismo hepático, etc.) e alcançam níveis séricos dos medicamentos mais altos do que o esperado, o tratamento deve iniciar com doses baixas, com titulação gradual e sob monitoramento. Além disso, como a meia-vida dos medicamentos aumenta nessa faixa etária, deve-se optar por aqueles com meias-vidas menores (p. ex., citalopram, escitalopram e sertralina) em relação aos de meia-vida mais longa (p. ex., fluoxetina).

### ► ESTABILIZADORES DO HUMOR E ANTICONVULSIVANTES

Embora não haja estudos sistemáticos disponíveis para mania no pós-AVC, AVP, carbamazepina e lítio podem ser úteis.

### ► BENZODIAZEPÍNICOS

Os BZDs devem ser evitados, especialmente os de meia-vida longa, em função do potencial para prejuízo cognitivo e precipitação de *delirium*. Caso seja imprescindível, preferir um agente de meia-vida curta, como o lorazepam.

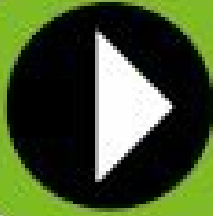
### ► INDUTORES DO SONO

Embora possa haver uma associação entre exposição ao zolpidem, principalmente em altas doses, e risco de AVC isquêmico, mais estudos são necessários para confirmar essa associação.

### ► OUTROS PSICOFÁRMACOS

A combinação de metilfenidato com levedopa associada à fisioterapia pode estar relacionada a uma discreta melhora nos parâmetros clínicos e funcionais.

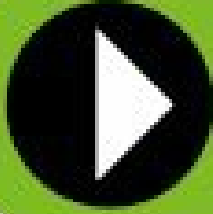




## ANDROPAUSA

A andropausa, também denominada HIT, ocorre tanto devido a alterações na secreção de hormônios do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal como à hiporresponsividade testicular na produção de testosterona com o avançar da idade nos homens. É importante lembrar que a diminuição nos níveis de testosterona também implica menores níveis de seus metabólitos ativos estradiol e 5- $\alpha$ -deidrotestosterona (DHT). Os níveis de testosterona total diminuem, em média, 1,6% ao ano nos homens. Aos 60 anos, cerca de 20% da população masculina têm níveis de testosterona abaixo do limiar, ao passo que a prevalência de HIT chega a 50% aos 80 anos.

Do ponto de vista neuropsiquiátrico, as alterações clínicas relevantes de baixos níveis séricos de testosterona total e livre costumam incluir sintomas depressivos e diminuição na libido/disfunção sexual. O efeito da reposição de testosterona em sintomas depressivos ainda não está bem estabelecido, diferentemente de seu efeito na diminuição da libido/disfunção sexual. Todavia, uma metanálise demonstrou que a terapia de reposição com testosterona como adjuvante a antidepressivos ou em monoterapia mostrou-se eficaz em homens com menos de 60 anos com depressão leve/distímia ou TDM.<sup>3</sup> Esse estudo não encontrou benefício do uso da testosterona em homens eugonádicos com depressão. Assim como em outros tipos de suplementação com hormônios, a reposição hormonal masculina também oferece riscos. Todavia, estes costumam ser relevantes apenas com doses suprafisiológicas de testosterona, sobretudo com o uso de formulações injetáveis, que atualmente foram substituídas pelas apresentações dérmicas no tratamento do HIT.

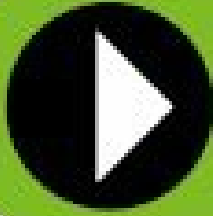


## ANEMIA

É definida como a condição em que as doses séricas de hemoglobina estão abaixo do normal (inferior a 13 g/100 mm<sup>3</sup> em homens; inferior a 12 g/100 mm<sup>3</sup> em mulheres; e inferior a 11 g/100 mm<sup>3</sup> em crianças e gestantes). A maior causa de anemia é a deficiência de ferro (90%), seguida por hemorragias, hemólise (adquirida ou hereditária) e deficiências de vitamina B<sub>12</sub> (mais comum em vegetarianos), hormônios e outros. Os sintomas são inespecíficos, com maior ocorrência de fraqueza, tontura, inapetência, palidez de pele e de mucosas, desânimo e dificuldades cognitivas.

Crianças e adolescentes com anemia apresentam maior risco de desenvolver transtornos psiquiátricos (depressão, TB, TAG, TEA, TDAH, transtorno de tiques, atraso neurodesenvolvimental e retardo mental).

Clorpromazina, clozapina, risperidona, sertralina, IMAOs e BZDs estão associados a anemia. Há relatos de aplasia de células vermelhas com AVP, com resolução após a interrupção do medicamento. Oxcarbazepina já foi mencionada como causa de anemia hemolítica em idosos. Indivíduos em imunossupressão (incluindo gestantes) apresentam maior risco de desenvolver anemia associada a psicofármacos. Desse modo, em pacientes que apresentam anemia, o indicado seria prescrever outros medicamentos que não os citados anteriormente.



## APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

A SAOS é definida por episódios recorrentes de obstrução parcial (hipopneia) ou total (apneia) da via aérea superior durante o sono. É caracterizada por redução ou ausência de fluxo aéreo apesar de esforço respiratório; geralmente, isso resulta em dessaturação da oxi-hemoglobina e despertares noturnos. Tais manifestações noturnas causam repercussões no que se refere a consequente comprometimento funcional, SDE, redução do alerta, prejuízo de memória, redução da velocidade psicomotora e aumento de acidentes automobilísticos e ocupacionais. Ainda, a SAOS é identificada como fator de risco para DCVs, além de ter associação independente com componentes da síndrome metabólica. Assim, está associada a diferentes efeitos adversos à saúde e mortalidade aumentada. Na faixa etária entre 30 e 60 anos, as prevalências são de 2% para mulheres e de 4% para homens.

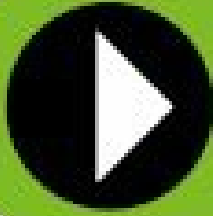
Entre os principais fatores de risco associados à SAOS estão idade avançada, gênero masculino, obesidade, medida aumentada da circunferência cervical e alterações craniofaciais (obstrução nasal e hipertrofia das adenoides e amígdalas). Além disso, o uso de bebidas alcoólicas e de BZDs, o tabagismo e os fatores hormonais também estão associados. A ocorrência de SAOS deve ser considerada no diagnóstico diferencial de quadros que apresentem manifestações semelhantes às observadas como consequência diurna da apneia do sono (fadiga, desânimo, desatenção, entre outras); por exemplo, foi descrito que até 20% das crianças com TDAH podem apresentar essa síndrome em comorbidade, sendo recomendado considerá-la também como diagnóstico diferencial.

Os critérios diagnósticos para SAOS são baseados nos sinais e sintomas clínicos e nos achados objetivos da polissonografia. No tratamento, objetiva-se vencer a obstrução das vias aéreas, e, de acordo com cada caso, pode haver indicação, por exemplo, de ventilação com pressão positiva não invasiva CPAP ou APAP, aparelhos intraorais (aparelhos de avanço mandibular ou reposicionadores de mandíbula ou os retentores linguais, os quais são menos utilizados) ou tratamento cirúrgico (estudos têm sido desenvolvidos avaliando vantagens e riscos associados a tratamentos cirúrgicos). Além de tais modalidades de tratamentos, deve-se orientar o paciente quanto ao controle e à redução de fatores de risco associados à ocorrência da SAOS; devem-se adotar medidas como perda de peso e higiene do sono. Recomenda-se evitar substâncias que

facilitem a ocorrência de apneia obstrutiva, como álcool, BZDs, substâncias que facilitem o relaxamento da musculatura respiratória e o aumento de peso (pois esse é um fator a ser sempre controlado). Em suma, o potencial efeito de diversas substâncias facilitando a obstrução de via aérea deve ser considerado como interventor e agravante da SAOS.

Os APAs têm sido associados a maior risco de apneia do sono, independentemente do aumento de peso e da circunferência cervical. O uso de antidepressivos também pode aumentar o risco, sendo que os mais associados a esse quadro são aqueles que provocam mais sedação e ganho de peso, como os ADTs. Os ISRSs também têm sido associados ao aumento do risco de apneia.

Os BZDs são desaconselhados devido ao perfil de ação e ao risco de agravarem o quadro. Se houver indicação de uso de indutor de sono, dá-se preferência às substâncias Z (zolpidem, zopiclona, zaleplon). Há anos têm sido realizados estudos com tais fármacos, e tem sido demonstrado, por exemplo, que a administração aguda de zolpidem 10 mg não interferiu na eficácia da titulação e do tratamento com CPAP em um quadro de SAOS. Deve-se ressaltar, considerando cuidados relacionados à apneia central do sono, que indivíduos que usam opioides em longo prazo apresentam frequentemente alterações respiratórias do sono, sobretudo apneia central.



## ARRITMIAS

Ver também *Arritmia e Alteração na Condução Cardíaca* na seção “Efeitos colaterais e seu manejo”.

Arritmias são alterações de ritmo dos batimentos cardíacos e incluem arritmia sinusal, FA, *flutter* atrial, taquicardia paroxística e bloqueios diversos, entre outros. Podem ser produzidas ou exacerbadas por diferentes psicofármacos.

### ► ANTIPSICÓTICOS

Pacientes com esquizofrenia apresentam incidência de 1,7 a 3,2 vezes maior de arritmias em relação a sujeitos sem doença mental. Há duas implicações diretas de tal constatação: 1) deve-se estar atento à possibilidade de arritmia prévia no paciente para o qual se pretende iniciar o AP; e 2) ao se avaliarem as evidências para a escolha do melhor AP no paciente com arritmia, deve-se ter em mente que a doença de base já pode, por si só, conferir risco aumentado de alteração no ritmo cardíaco.

Os APs aumentam o intervalo QT por bloqueio dos canais de cálcio, com efeito semelhante ao de fármacos antiarrítmicos. Esse aumento é fator de risco para *torsades de pointes*, uma arritmia ventricular maligna, associada a síncope e morte súbita em 1 a 17% dos casos.<sup>4,5</sup>

Mesmo que não haja arritmia prévia, os fatores de risco para arritmias devem ser considerados na escolha do AP: hipocalemia/hipomagnesemia, bradicardia, sexo feminino, idade avançada, uso concomitante de fármacos que prolonguem o intervalo QT (ADTs, lidocaína), que alterem a condução no nodo AV (digoxina) ou que inibam a metabolização dos APs e, principalmente, qualquer cardiopatia prévia. Outros fatores de risco são infecção por HIV (junto com elevada carga viral e baixa contagem de linfócitos CD4), HCV e anomalias na morfologia de onda T.<sup>6</sup>

As fenotiazinas (tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, flufenazina) e o haloperidol tendem a oferecer riscos maiores de alteração no ritmo cardíaco, por isso devem ser evitados naqueles indivíduos que apresentam arritmias. Os APAs também podem gerar alterações sobre o intervalo QT: o sertindol apresenta o maior risco; a

ziprasidona vem logo após; seguidos pela risperidona e, com efeitos muito discretos, a quetiapina, a clozapina, a olanzapina e o aripiprazol. Em pacientes com alterações prévias na condução cardíaca, deve-se sempre ter presente a relação entre o risco basal de arritmia do indivíduo e o potencial benefício do uso do AP.

### ► ANTIDEPRESSIVOS

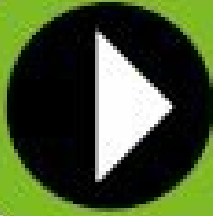
Alguns dos ADTs são cardiotoxicos, o que limita seu uso em pacientes com cardiopatias. Eles afetam a condução cardíaca (efeito inotrópico negativo) por ação do tipo “quinidina”, podendo aumentar a frequência cardíaca em até 11%. A nortriptilina, por apresentar ações cardíacas semelhantes às daquelas dos antiarrítmicos das classes 1A e 1C, foi inicialmente proposta como um fármaco antiarrítmico. Todavia, pode haver uma associação com parada cardíaca, provavelmente por inibição da condução cardíaca sódio-dependente. Os ADTs não devem ser usados em pacientes com bloqueio de ramo e/ou com aumento do intervalo QT no ECG. O efeito colateral mais significativo para pacientes com cardiopatias é a hipotensão ortostática, razão pela qual se deve dar preferência aos fármacos sem esse inconveniente. Quando houver cardiopatia significativa, é necessária uma avaliação do cardiologista. Existem alguns fatores predisponentes que potencializam os efeitos pró-arrítmicos desses medicamentos: idade, ICC, disfunção renal ou hepática, desequilíbrios eletrolíticos (hipocalemia, hipomagnesemia) e história prévia de arritmias. É importante salientar que a intoxicação por ADT pode causar arritmia potencialmente fatal (por ação anticolinérgica). Pacientes sem alterações cardíacas prévias raramente apresentam toxicidade cardíaca aos ADTs.

Uma alternativa mais adequada para os pacientes com arritmias são os ISRSs, pois não provocam hipotensão ortostática, e a chance de causarem alteração na frequência cardíaca é menor. Todavia, houve recente debate sobre o papel do citalopram em doses superiores a 40 mg no aumento do risco cardiovascular, possivelmente devido ao prolongamento QTc. De fato, tanto o citalopram como a fluoxetina podem aumentar o intervalo QTc, mas o significado de tais achados ainda não está suficientemente esclarecido.<sup>7</sup>

A bupropiona foi estudada em pacientes deprimidos com doenças cardíacas graves e estáveis e mostrou-se segura. Entretanto, alguns sujeitos manifestaram significativa elevação da PA. Há relatos de caso em que a trazodona desencadeou arritmias, especialmente quando associada à digoxina; por isso, recomenda-se evitar seu uso em pacientes com arritmia preexistente.

### ► ESTABILIZADORES DO HUMOR

O lítio causa disfunção do nó sinusal, podendo ocorrer bloqueio e taquicardia em pacientes com história prévia de arritmias. As alterações podem produzir palpitações, síncope ou ser assintomáticas. Indivíduos com disfunção do nó sinusal ou com marca-passos não devem ser tratados com lítio. Quando o paciente apresentar cardiopatia prévia, consultar um cardiologista antes de iniciar o uso do lítio. A carbamazepina interfere na condução cardíaca e pode piorar um quadro preexistente. Não há relatos de efeitos cardiológicos com o AVP ou com a lamotrigina.



## ARTRITES

Há 2 doenças em que os processos inflamatórios das articulações estão fortemente envolvidos: OA e AR. Respectivamente, as prevalências na população em geral são 15 e 1%, e, em idosos, 30 e 10%. Tais condições causam limitações de movimentos nas atividades da vida diária dos portadores (80% dos casos), com impacto negativo na qualidade de vida, pior adesão terapêutica e maior uso do sistema de saúde, bem como repercussões negativas psicológicas, interpessoais e laborais significativas. Pacientes com AR apresentam risco quase 2 vezes maior de desenvolver comorbidades psiquiátricas (em especial transtornos do humor, TUS, transtornos de ansiedade e da personalidade) do que a população em geral. Isso ocorre principalmente em sujeitos com menos de 45 anos. Em geral, 10% dos pacientes com artrites apresentam algum transtorno do humor; 17%, algum transtorno de ansiedade; 28%, algum transtorno psiquiátrico; e 12%, 2 ou mais transtornos psiquiátricos comórbidos.

A OA é uma doença articular degenerativa, com deterioração da cartilagem e formação de osso sobreposta. É a principal causa de dificuldade locomotora. Os ADTs, por suas propriedades analgésicas, são alternativas úteis no manejo da depressão; contudo, devem ser prescritos com cautela, visto que a maioria dos pacientes com OA é idosa.

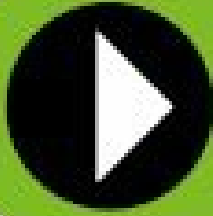
A AR é uma doença autoimune crônica, com inflamação simétrica dos tecidos sinoviais e manifestações extra-articulares. As principais manifestações são artralgia, alterações de sono, deformidades articulares e dor. Há algumas evidências de que a inflamação periférica da AR influencie no metabolismo dos neurotransmissores, nos efeitos neuroendócrinos, na plasticidade sináptica e nos fatores de crescimento neuronais, contribuindo em algum grau na fisiopatologia de alguns transtornos psiquiátricos (em especial nos transtornos do humor).

Os ISRSs apresentam maior tolerabilidade, porém exercem menor efeito analgésico que os ADTs. Entretanto, os tricíclicos, isoladamente, não parecem ser úteis no manejo específico da dor na AR, necessitando da associação com outras medicações analgésicas. Há cada vez mais relatos sobre possíveis propriedades anti-inflamatórias de antidepressivos (incluindo os ISRSs) e APAs. Há evidências iniciais de eficácia do uso de sertralina no tratamento da AR e evidências mais consistentes do emprego da



duloxetina no tratamento da depressão em idosos com AR ou OA.

Ver *Dor*.



## ASMA

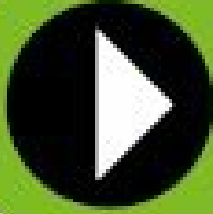
Ver também *Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica*.

A asma é caracterizada por uma reatividade anormal da traqueia e dos brônquios a vários estímulos, manifestando-se por estreitamento generalizado das vias aéreas. Os pacientes asmáticos com frequência apresentam comorbidades, e até 30% deles preenchem critérios para o diagnóstico de TP ou agorafobia. Crianças e adolescentes com asma grave exibem frequentemente aumento de ansiedade ou depressão com ansiedade, o que pode piorar sua resposta ao tratamento. É comum muitos pacientes receberem teofilina, corticoides e uma variedade de estimulantes adrenérgicos, que podem exacerbar a ansiedade, os sintomas depressivos e a irritabilidade.

Os ISRSs são a primeira escolha no tratamento da depressão e da ansiedade em pacientes asmáticos. Os ADTs, particularmente a nortriptilina e a bupropiona, são uma boa alternativa em caso de efeitos colaterais dos ISRSs. Os IMAOs devem ser evitados, devido a possíveis interações com agentes antiasmáticos e efeitos simpaticomiméticos. O uso sistemático de BZDs deve ser evitado, e quando a administração eventual é necessária, dar preferência aos agentes de meia-vida curta, como alprazolam e lorazepam.

Há evidências na literatura que sugerem que pacientes com asma que utilizam APs têm risco aumentado de complicações graves da doença, incluindo óbito. O principal mecanismo causal envolve a depressão do SNC e o prejuízo respiratório durante os ataques devido à sedação. Portanto, é imprescindível ter cautela no manejo de tais pacientes.<sup>8</sup>

O lítio apresenta a propriedade de reduzir a atividade histaminérgica, diminuindo a reatividade brônquica no músculo liso.



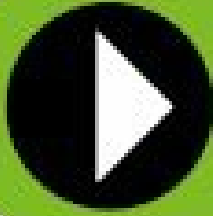
## BEXIGA NEUROGÊNICA

É a disfunção do funcionamento da bexiga, em decorrência de problemas neurológicos. Os sintomas da bexiga neurogênica são variáveis e podem decorrer tanto da hipoatividade do detrusor como da hiperatividade desse músculo. O esfíncter urinário pode estar hipo ou hiperativo. A bexiga neurogênica pode conduzir à retenção urinária, facilitando o surgimento de processos infecciosos do trato urinário. Pacientes com retenção urinária devem evitar, de modo geral, o uso de medicamentos com maior efeito anticolinérgico, como o biperideno, os APs de baixa potência (clorpromazina, levomepromazina, tioridazina, etc.) e os ADTs. Deve-se preferir, portanto, APs de alta potência. Entretanto, ADTs como a imipramina e a amitriptilina podem ser usados como tratamento para essa condição em situações específicas, quando predominam sintomas de frequência urinária aumentada não associada a problemas obstrutivos. Não há recomendações especiais quanto ao uso de ISRSs.



CÂNCER

Ver *Neoplasia*.



## CEFALEIAS

Cefaleia é o sintoma neurológico mais prevalente e costuma ser associada à perda da qualidade de vida. Há as cefaleias primárias (p. ex., MIG, CTT) e as secundárias (p. ex., associadas a tumores, meningites e aneurismas). A CTT é a cefaleia mais prevalente, já a MIG costuma ser mais incapacitante. A prevalência das cefaleias é de 47%; a da CTT é de 38%; e a da MIG, 10%. A MIG ocorre em 18% das mulheres e em 6% dos homens. É uma doença neurovascular, flutuante, com componente hereditário, caracterizada principalmente por cefaleia pulsátil unilateral (70%), bem como por uma série de sintomas neurológicos, entre eles fotofobia, fonobia (aversão a sons), náusea, vômito e uma variedade de alterações autonômicas. Em parte dos casos, o início da crise de MIG está associado a uma ampla variedade de desencadeantes externos e internos, como estresse, flutuação hormonal, alterações de sono, ausência de refeições, alimentos específicos (sobretudo chocolates e queijos envelhecidos), bebidas alcoólicas, menstruação ou uso de ACOs e sobrecarga sensorial. A MIG tem sido relacionada à dilatação e à pulsação excessiva de ramos da artéria carótida externa.

A MIG pode ser dividida em dois subtipos: com e sem aura. A aura é caracterizada primariamente por sintomas neurológicos focais (afasia, zumbido, fraqueza) transitórios que precedem ou, algumas vezes, acompanham a cefaleia. Em 90% dos casos, a aura é do tipo visual (incluindo alucinações visuais luminosas, como estrelas, faíscas e escotomas).

O tratamento das comorbidades psiquiátricas em pacientes com cefaleia apresenta impacto positivo no prognóstico. Indivíduos com MIG apresentam maior chance de desenvolver transtornos psiquiátricos (depressão, 5 vezes; bipolar, 3 a 7 vezes; pânico, 3 vezes; TAG, 4 a 5 vezes; TOC, 5 vezes; fobias específicas; TEPT), e vice-versa. Comportamento suicida também está correlacionado com MIG, em especial em adolescentes e na presença de aura.

Cefaleia crônica é aquela que ocorre em 15 ou mais dias por mês e por mais de 3 meses. A MIG pode cronificar, em especial, sob influência de alguns fatores de risco: abuso de analgésicos, transtornos do sono, obesidade e uso/abuso de cafeína. A cefaleia mista acontece quando os componentes tensional e enxaquecoso estão

associados. Nessa condição, geralmente, o componente tensional (miofascial) precede o enxaquecoso (vascular).

Intervenções não medicamentosas também devem ser empregadas, como mudanças alimentares, higiene do sono, exercício físico, abandono do cigarro, manejo de estresse, *biofeedback*, acupuntura e TCC, dependendo do tipo de cefaleia. Tanto os analgésicos comuns quanto os anti-inflamatórios podem ser empregados nas crises (de MIG e CTT). O tratamento da MIG divide-se em intervenção abortiva da crise e terapia profilática. Os derivados da ergotamina constituem a terapêutica clássica em crises de MIG. Inicialmente, deve-se estar atento para que o tratamento agudo e/ou crônico das cefaleias não piore o tratamento das comorbidades psiquiátricas.

### ► ANTIDEPRESSIVOS

Os antidepressivos podem ser usados no tratamento preventivo da MIG. Os ADTs apresentam eficácia semelhante à dos ISRSs no tratamento da depressão; contudo, essa semelhança não se aplica no tratamento preventivo da MIG. Os ADTs são os mais efetivos, sendo a amitriptilina, geralmente, a indicação de primeira escolha para profilaxia, com maior efetividade que os demais tricíclicos. Ela reduz a gravidade, a frequência e a duração da enxaqueca. Os tricíclicos são efetivos não só na MIG, mas também na CTT e na crônica diária e, com o decorrer do tempo de uso, parecem aumentar sua efetividade. Seu efeito anti-enxaquecoso ocorre com doses menores do que aquelas usadas para o tratamento de episódios depressivos. As propriedades promotoras de sono da amitriptilina são um benefício adicional. Em alguns casos, os ISRSs são ineficazes na profilaxia da MIG, podendo até piorar as crises, possivelmente por resposta vasodilatadora, devido aos subtipos de receptores serotoninérgicos em que atuam.

Embora tenha menor ação anti-enxaquecosa, a trazodona pode ser útil devido ao seu poder sedativo sem efeitos colaterais anticolinérgicos. A duloxetina e, principalmente, a venlafaxina são os IRSNs com comprovação de eficácia na prevenção da MIG, porém podem apresentar efeito somente após 3 meses de uso. A venlafaxina, a mirtazapina e a paroxetina apresentam alguma efetividade na CTT. Os IMAOs, como a fenelzina, podem ser medicamentos anti-enxaqueca efetivos em 80% dos casos nos quais outros agentes falharam.

### ► ANTICONVULSIVANTES

Está comprovada a eficácia do AVP como agente profilático na MIG comum ou refratária, mesmo em baixas doses (500 a 750 mg/dia). Aprovado pela FDA para essa indicação, o topiramato mostrou-se efetivo na profilaxia da MIG, além de bem

tolerado, inclusive em crianças. A dose recomendada de topiramato<sup>4</sup> é de 100 mg/dia, e ele parece ser discretamente mais eficaz que o AVP nessa profilaxia. A lamotrigina também pode ser uma escolha em casos de MIG com aura. O AVP também é efetivo na cefaleia em salvas.

### ► ANTIPSICÓTICOS

Entre os APs, a clorpromazina IV e o haloperidol IV (5 mg) foram eficazes no tratamento da MIG na emergência. A sulpirida (400 mg/dia) mostrou-se eficaz na CTT. A olanzapina apresentou eficácia na profilaxia de cefaleia crônica diária e da MIG refratária, particularmente em pacientes psiquiátricos. Os APs podem apresentar propriedade antiemética.

### ► BETABLOQUEADORES

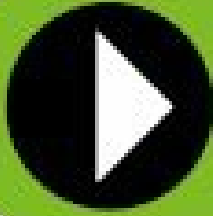
O propranolol (40 a 240 mg/dia, em 2 ou 3 tomadas) apresenta-se efetivo na prevenção da MIG. Metoprolol, timolol e atenolol também apresentam evidências nessa prevenção, diferentemente do pindolol. Eles podem ser uma escolha interessante em casos de MIG com transtornos de ansiedade.

### ► DI-HIDROERGOTAMINA E SUMATRIPTANO

Um medicamento antienxaquecoso que deve ser usado com cuidado em pacientes que estão sob farmacoterapia com antidepressivos serotoninérgicos é a forma injetável da di-hidroergotamina, devido ao alto potencial de aparecimento de sintomas serotoninérgicos. Entretanto, a ergotamina tem biodisponibilidade baixa quando administrada por VO, subcutânea e retal, com menor chance de causar problemas. O sumatriptano por via subcutânea também parece ser seguro, pois a dose habitual (6 mg) produz níveis plasmáticos equivalentes à dose oral de 100 mg. Com relação ao uso concomitante desses medicamentos com ISRSs, IRSNs e, especialmente, com IMAOs, há relatos de surgimento de síndrome serotoninérgica com essa associação.

### ► OUTROS MEDICAMENTOS

O verapamil apresenta efetividade no tratamento de MIG e na cefaleia em salvas. Os BZDs podem ser utilizados em situações excepcionais na CTT, com uso pelo menor tempo possível.



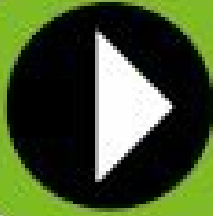
## CLIMATÉRIO

O climatério é definido como o período de 1 a 3 anos durante o qual a mulher passa por uma redução da função ovariana que acarreta a menopausa, que é a cessação da menstruação. Durante o climatério, é comum a ocorrência de sintomas psiquiátricos, especialmente depressão, ansiedade e insônia, além de outros sintomas comuns, como fogachos, sudorese noturna e ressecamento da mucosa vaginal. Pacientes com sintomas vasomotores têm maior risco de desenvolver depressão e insônia. Quando a menopausa ocorre devido à retirada cirúrgica dos ovários, os sintomas podem ser mais graves e agudos, por conta da rápida redução dos níveis hormonais.

O uso de reposição hormonal por curto período pode melhorar sintomas depressivos em pacientes perimenopáusicas. Porém, a reposição hormonal tem sido indicada de forma mais restrita nos últimos anos, devido à possibilidade de aumento do risco de câncer de mama.

O citalopram, o escitalopram e a desvenlafaxina têm-se mostrado eficazes em aliviar os sintomas psiquiátricos e vasomotores,<sup>9-11</sup> porém os ISRSs são menos eficazes que o tratamento com estrogênio para os sintomas vasomotores, e há grande chance de recidiva dos sintomas assim que é cessado o tratamento. O zolpidem se mostrou eficaz no tratamento da insônia nessas pacientes.





## COLO IRRITÁVEL (SÍNDROME DO)

A SCI consiste em um conjunto de sintomas que inclui dor ou distensão abdominal, dispepsia funcional e hábitos intestinais alterados, geralmente com diarreia e/ou constipação alternadas sem causa orgânica demonstrável. Está presente em 10 a 15% da população adulta.

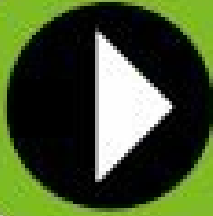
A associação entre SCI e transtornos psiquiátricos é alta, mas a natureza dessa relação ainda não é conhecida. O sistema serotoninérgico parece estar fortemente envolvido. Sugere-se prevalência de 20% de comorbidade psiquiátrica em indivíduos com SCI. Algumas séries de casos apontam que até 70% dos pacientes com SCI procuram ajuda psiquiátrica, com predominância de sintomas ansiosos e depressivos. A prevalência de SCI também é elevada em pacientes psiquiátricos: 19% naqueles com esquizofrenia, 29% naqueles com depressão e 46% naqueles com TP. Porém, a intensidade dos sintomas gastrintestinais não tem necessariamente correlação com a gravidade dos sintomas emocionais.

Os estudos de eficácia de antidepressivos para sintomas de SCI em pacientes com comorbidade com depressão têm encontrado resultados contraditórios. Os ADTs, em doses baixas (até 50 mg), podem ser úteis para indivíduos cujo padrão de SCI é com predomínio de dor. Nos demais casos, deve-se evitar o uso de medicamentos com mais efeitos anticolinérgicos (p. ex., imipramina, clomipramina), por diminuírem a motilidade intestinal e causar, por conseguinte, mais constipação e dor abdominal, podendo desencadear, inclusive, um quadro de obstrução aguda do colo. Entre os antidepressivos, o citalopram e a paroxetina mostraram-se eficazes em ensaios clínicos e representam uma boa alternativa. A fluoxetina demonstrou eficácia na redução dos sintomas em pacientes em que há predomínio de dor e constipação.

É importante observar que o lítio pode exacerbar a diarreia. Portanto, ao usá-lo nesses pacientes, é necessário monitorar a litemia com maior frequência e observar se houve ou não agravamento dos sintomas.

Como os neurônios que contêm serotonina (5-HT) estão envolvidos na regulação do funcionamento motor do TGI, acredita-se que sejam importantes na modulação da função sensitiva visceral. A ondansetrona, um antagonista altamente seletivo do

receptor serotoninérgico 5-HT<sub>3</sub>, em 3 doses diárias de 16 mg, diminui de forma considerável os episódios de dor, além de regularizar os movimentos peristálticos intestinais. Dados preliminares apontam para um benefício clínico desse medicamento em indivíduos com distúrbios da motilidade, representando uma alternativa para pacientes com SCI refratária a outras modalidades terapêuticas, com boa tolerabilidade e baixa incidência de sedação e ECEs.



## CONSTIPAÇÃO INTESTINAL

Ver também *Doença Inflamatória Intestinal*.

Ver também *Constipação Intestinal* na seção “Efeitos colaterais e seu manejo”.

A maioria dos adultos normais experimenta episódios passageiros de constipação quando seus hábitos de vida mudam abruptamente, sendo mais prevalentes em mulheres. A frequência normal de evacuação pode variar de 3 a 12 vezes por semana. O paciente deve ser considerado constipado quando há atraso de dias na defecação e as fezes apresentam-se endurecidas, ressecadas ou exigindo esforço excessivo. A constipação pode ser resultado de repetitivas “evitações” da urgência de evacuar por dificuldades em interromper atividades sociais ou profissionais. Sintomas ansiosos e depressivos são mais frequentes em pacientes constipados quando comparados a controles.

Algumas causas de constipação são: dieta inadequada, inatividade física, idade avançada, anormalidades metabólicas, alterações endocrinológicas (hipotireoidismo), problemas no TGI (intestino e reto), condições neurológicas (epilepsia, parkinsonismo, AVC), uso crônico de enemas e medicamentos (analgésicos com codeína, anestésicos, antiácidos com cálcio e alumínio, anti-hipertensivos, agentes  $\beta$ -bloqueadores, diuréticos, sais de ferro, laxantes e catárticos, relaxantes musculares, opioides, diversos psicofármacos, etc.) e intoxicação metálica.

Os medicamentos com ação anticolinérgica, como ADTs, IMAOs, APs de baixa potência, APAs (clozapina, olanzapina) e antiparkinsonianos, podem causar quadros de constipação intestinal ou agravar uma situação preexistente. Há um relato de caso de constipação potencialmente fatal em um paciente com esquizofrenia em uso de clozapina.<sup>12</sup> Desse modo, recomenda-se evitar tais fármacos em indivíduos propensos à constipação intestinal e utilizar outras classes de medicamentos, como ISRSs, venlafaxina, mianserina e APs de alta potência (haloperidol), sulpirida e amisulprida.

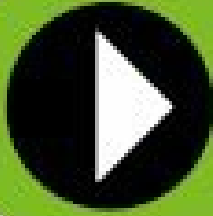
É preciso cautela em idosos constipados crônicos sob uso de medicamentos anticolinérgicos, principalmente quando associados, pois esses pacientes, por serem mais sensíveis, podem apresentar complicações graves (íleo paralítico).

Quando, apesar dos riscos, opta-se por utilizar esses fármacos em um paciente com

constipação intestinal, deve-se estar atento para possível agravamento da condição e adotar outras medidas, a saber:

- ▶ Dieta: com volume adequado, rica em fibras (farelo de trigo), vegetais crus e frutas (ameixa e figo), ingestão de 6 a 8 copos de água por dia.
- ▶ Restabelecimento de evacuações regulares: agentes catárticos e enemas não devem ser usados para constipações simples, pois interferem nos reflexos intestinais. Caso o paciente seja usuário de longa data dessas medidas, laxativos leves ou enemas podem ser empregados de forma temporária. Granulado de *Plantago Ovata* ou *Psyllium* podem ser usados indefinidamente.

Laxativos como picossulfato de sódio, de uso temporário para constipação simples, não devem ser usados em pacientes com dor abdominal não diagnosticada ou na suspeita de obstrução intestinal ou impactação fecal. Seu uso crônico interfere na motilidade e nos reflexos intestinais normais, podendo causar um quadro de constipação persistente.



## CUIDADOS PALIATIVOS

Os CPs não são indicados pelo diagnóstico, mas pela evolução da doença e pelas necessidades do paciente. As doenças que mais comumente necessitam de CPs são as oncológicas, a aids, as cardiovasculares, as neurológicas, as pulmonares e outras insuficiências terminais de órgãos – todas progressivas. As trajetórias até a morte são múltiplas, e sintomas como dor, astenia, anorexia, náuseas, dispneia, déficit cognitivo, ansiedade e depressão são frequentes nesse contexto. Atualmente, a parcela de mortes súbitas é mínima, e mais de 90% das pessoas viverão meses ou anos com alguma doença antes de seu falecimento. Paciente terminal é aquele com expectativa de vida de, no máximo, 6 meses.

Nesse sentido, os CPs representam um modelo de assistência, definido pela OMS como uma abordagem multidisciplinar que promove a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares, por meio da prevenção e do alívio do sofrimento, via otimização das funções, integrando aspectos biológicos, socioambientais, psicológicos e espirituais. Nessa perspectiva, a morte é vista como um processo natural da vida. As intervenções de CPs devem iniciar desde o momento do diagnóstico da doença, estendendo-se após a morte do paciente, no período do luto. Portanto, os tratamentos curativos e paliativos não são excludentes. Os CPs são apropriados para qualquer idade e qualquer etapa de uma doença grave.

Transtornos psiquiátricos comórbidos são frequentes e costumam estar subtratados em CPs: com prevalências de 25% para TDM, de até 40% para transtornos do humor em geral e de até 80% para sintomas depressivos em pacientes terminais. Sintomas ansiosos ocorrem em até 70% dos casos, mas transtornos de ansiedade perfazem 15%. Insônia ocorre em até 70% dos indivíduos em CPs. Pacientes com câncer admitidos em hospitais apresentam até 45% de *delirium*, sendo que 50% desses são reversíveis. Quando próximos do fim da vida, 80% dos pacientes apresentam *delirium*, que pode ser bastante estressante para pacientes, familiares e cuidadores. Depressão não tratada potencializa a percepção de dor e diminui a capacidade de decisão, piora a interação com familiares, diminui a capacidade de atingir objetivos finais de vida e aumenta o risco de suicídio, bem como a morbimortalidade dos pacientes.

Pacientes psiquiátricos que estão em CPs apresentam maior complexidade, uma vez que discussões sobre o fim de vida costumam ser suprimidas, presumindo incapacidade ou desestabilização emocional e cognitiva nesses casos. Há tratamentos psicoterápicos com evidências específicas em CPs, como a TIP, a TCC (incluindo técnicas de resolução de problemas e relaxamento muscular progressivo) e, principalmente, a terapia da dignidade. Atenção especial deve ser dada ao luto dos familiares, inclusive na diferenciação entre luto normal e patológico ou associado a depressão.

### ► BETABLOQUEADORES

Podem ser empregados no manejo de sintomas ansiosos em CPs.

### ► ANTIDEPRESSIVOS

Os antidepressivos com maior evidência de eficácia em CPs são os ADTs (nortriptilina, imipramina) e os ISRSs (fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram), mas os ADTs parecem ter resposta mais rápida. Mianserina, duloxetina, atomoxetina e, principalmente, mirtazapina também apresentaram evidência em CPs. Pacientes com limitada expectativa de vida necessitam de intervenções terapêuticas com efeitos mais rápidos, mesmo que sejam indicações *off-label*, como metilfenidato ou modafinila para depressão.

### ► ANTIPSICÓTICOS

O haloperidol foi listado como um dos 25 medicamentos mais importantes no tratamento de CPs. Ele pode ser administrado por diferentes vias e necessita de pouco ajuste de dose em insuficiência hepática e nenhum ajuste em IR. Pela via subcutânea, pode ser facilmente prescrito no manejo de náuseas e vômitos (25% de resposta) e em agitação terminal em pacientes sob CP. Há relatos de eficácia do haloperidol em soluções incoercíveis em paliativismo. Risperidona e olanzapina (2,5 a 10 mg/dia) também podem ser empregadas em *delirium* em CPs. A olanzapina também apresenta efeito antiemético, incluindo náusea e vômito por quimioterapia, por opioides e por tumor cerebral (2,5 a 5 mg/dia).

### ► BENZODIAZEPÍNICOS

Devem ser evitados como primeira linha no manejo de ansiedade nessa população. Em situação de insônia, o diazepam e o clonazepam apresentam maior efeito residual na manhã seguinte, podendo o lorazepam (0,5 a 2 mg/noite) ser uma indicação melhor nesses casos. Os BZDs não devem ser utilizados isoladamente por pacientes com *delirium*. Contudo, em *delirium* terminal, o midazolam intermitente ou contínuo é

empregado.

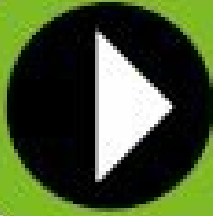
### ► ESTIMULANTES

O metilfenidato pode ser empregado em depressão e/ou fadiga (por câncer, por Parkinson e por HIV), bem como no manejo da sedação/confusão por opioides e na apatia demencial. Em relação aos efeitos antidepressivos, a resposta clínica parece ser mais rápida do que com os antidepressivos. O benefício na fadiga parece ser maior do que na depressão. Em pacientes com doença renal, esse medicamento não necessita de ajustes; já em insuficiência hepática isso será necessário. Em uma pequena série de casos com cardiopatia grave, com contraindicação para o uso de ADTs, o metilfenidato apresentou melhora da síndrome depressiva, sem efeitos colaterais significativos. Pacientes com disfunção cognitiva (por tumor cerebral, por HIV e por EM) também apresentaram melhora desses déficits com o uso desse fármaco (10-15 mg 2 vezes ao dia), sem risco de convulsão nessa dosagem. *Delirium* hipoativo em CPs pode melhorar com o uso de metilfenidato.

### ► OUTROS MEDICAMENTOS

A cetamina, um anestésico, em baixas doses, mostrou-se útil na depressão e em sintomas ansiosos em pacientes internados em CPs. Zolpidem e zopiclona são melhores alternativas que os BZDs no manejo da insônia em CPs, pois afetam menos a arquitetura do sono e há menos amnésia. Agentes alternativos, como a melatonina, podem ser uma alternativa nesse tipo de insônia.

Ver *Neoplasia* e *Dor*.



## DERMATITE ESFOLIATIVA

A dermatite esfoliativa caracteriza-se por uma descamação muito extensa e eritrodermia pruriginosa, muitas vezes associada à perda de cabelo e unhas. A doença começa com placas eritematosas edemaciadas que se espalham rapidamente ao longo de todo o tegumento. O início costuma ser acompanhado por sinais de toxicidade geral: febre, mal-estar, fraqueza, calafrios e perda de peso. A linfadenopatia generalizada pode ser secundária a linfoma ou leucemia ou parte da própria doença dermatológica. A pele torna-se escarlate e edemaciada e pode excretar um líquido cor de telha. A descamação é acompanhada de ardência depois de alguns dias. É uma doença rara, acometendo de 1 a 71 por 100 mil pacientes.

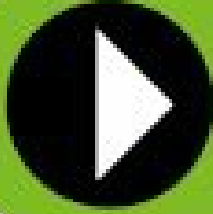
Embora o quadro clínico seja semelhante na maioria dos casos, há muitos fatores etiológicos para essa doença. É recomendado obter hemograma completo por ocasião do diagnóstico. Psoríase, líquen plano, DS grave e erupções secundárias ao uso de fármacos são diagnósticos diferenciais que devem ser realizados. Pode ou não haver história de doença dermatológica anterior. O tipo idiopático é a categoria mais frequente.

A alergia a medicamento pode manifestar-se sob a forma de dermatite esfoliativa generalizada. Entre as substâncias que podem apresentar essa complicação estão a lamotrigina, a fenitoína, o fenobarbital, o alopurinol, as sulfas, o ouro, a isoniazida e o iodo, além de praticamente todas as classes de antidepressivos – ADTs, ISRSs, bupropiona, mirtazapina e velafaxina.<sup>13</sup>

O lítio, os antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos, os AINEs e a tetraciclina podem exacerbar quadros de dermatite esfoliativa secundária a psoríase. O AVP e a lamotrigina podem causar uma manifestação extensa de dermatite, caracterizada por púrpura grave, que, por vezes, está associada a sangramento de mucosas, sendo indicada a suspensão do medicamento.<sup>14</sup>

O tratamento hospitalar é aconselhável. Se existe a possibilidade de o quadro ser induzido por medicamentos, todos os fármacos utilizados pelo paciente devem ser retirados imediatamente.





## DERMATITE SEBORREICA

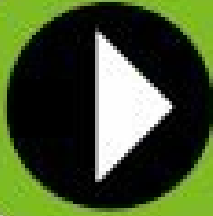
A DS é uma inflamação cutânea papuloescamosa. É uma doença inflamatória superficial crônica da pele. Caracteriza-se por escamas soltas, secas, úmidas ou gordurosas e por crostas róseas ou amareladas de várias formas e tamanhos. O prurido é um achado inconstante. Existe predileção dessas lesões por áreas como couro cabeludo, sobrancelhas, pálpebras, sulco nasolabial, lábios, orelhas, área esternal, axilas, umbigo, região inguinal e pregas glúteas.

A DS está presente em 1 a 3% dos adultos imunocompetentes, sendo mais prevalente em homens. A DS é particularmente comum em indivíduos com infecção pelo HIV e portadores de DP.

A DS pode ser uma complicação do parkinsonismo, que está associado à seborreia. Foi demonstrado que o tratamento do parkinsonismo com levodopa pode reduzir a excreção sebácea quando a seborreia está inicialmente presente, podendo apresentar melhora do quadro.

Os APs que podem produzir parkinsonismo (p. ex., haloperidol) também podem induzir DS. Portanto, seu uso nesses casos deve ser cauteloso.

Existem relatos de que erupções do tipo DS podem ocorrer em indivíduos sob uso de cimetidina, sais de ouro e metildopa, bem como de antidepressivos – fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, mirtazapina e venlafaxina.<sup>13</sup>



## DIABETES INSÍPIDO

Ver *Diabetes Insípido* e *Poliúria* na seção “Efeitos colaterais e seu manejo”.

O DI caracteriza-se por poliúria (2 a 20 L/dia) e polidipsia. Pode ser dividido em 2 categorias conforme a causa: DI por deficiência de vasopressina e DI nefrogênico. O DI causado por deficiência de vasopressina pode ser subdividido em DI primário (sem lesão orgânica identificada por ressonância magnética na hipófise ou no hipotálamo); DI secundário, quando decorre de comprometimento da hipófise ou do hipotálamo (tumor, encefalopatia anóxica, traumatismo, infecção por sífilis ou tuberculose); e DI induzido pela vasopressina (pode ocorrer, p. ex., no terceiro trimestre de gravidez ou puerpério, frequentemente associado a oligoidrâmnio, pré-eclâmpsia ou disfunção hepática).

O DI renal ou nefrogênico envolve defeitos nos túbulos renais, interferindo na reabsorção de água, sendo que a poliúria não responde à presença de vasopressina. Pode ser produto de um traço familiar ligado ao X, havendo também a forma adquirida (geralmente menos grave) e identificada em quadros de pielonefrite, doença de Sjögren, anemia falciforme, etc. É também causado por medicamentos (p. ex., lítio, meticilina, glicocorticoides). A terapia com lítio em longo prazo pode estar associada à ocorrência de DI em 20 a 70% dos indivíduos.

O lítio pode diminuir a atividade da adenilciclase e, assim, desorganizar o transporte tubular renal, interferindo na concentração da urina nos tubos coletores, produzindo diluição e aumentando seu volume, o que clinicamente não é diferente do DI.

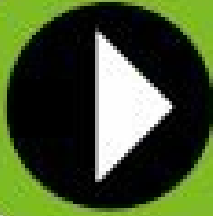
Os pacientes que apresentam DI central ou renal devem evitar o uso de lítio. O DI nefrogênico induzido por lítio é considerado reversível, resolvendo-se geralmente em 8 semanas após a suspensão do fármaco.<sup>15</sup> Entretanto, há um relato de poliúria persistente por 10 anos após a retirada do medicamento. A clozapina também tem sido associada ao DI nefrogênico.<sup>16</sup>

O diagnóstico diferencial pode ser feito pela administração de vasopressina. No DI central, existe aumento na concentração da urina, enquanto no DI renal não há. Essa diferenciação também pode ser feita pela dosagem direta da vasopressina sérica, que

representa simultaneamente a osmolaridade plasmática e urinária.

Os casos leves de DI podem ser manejados apenas pela adequação da ingestão de líquidos, com monitoramento bioquímico e redução de fatores agravantes, como, por exemplo, o uso de glicocorticoides. Recomenda-se evitar o lítio e a tioridazina.

O tratamento de escolha para DI central é a desmopressina. O DI central e o nefrogênico respondem parcialmente à hidroclorotiazida (50 a 100 mg/dia) com suplementação de potássio ou associada à amilorida. O fármaco de escolha para o tratamento do DI nefrogênico é a amilorida. Outras possibilidades terapêuticas incluem o tratamento combinado de indometacina e hidroclorotiazida, indometacina e desmopressina ou indometacina e amilorida. A indometacina em dose de 50 mg (a cada 8 horas) pode ser utilizada no tratamento agudo.



## DIABETES MELITO

Ver também *Hiperglicemia* na seção “Efeitos colaterais e seu manejo”.

O DM é uma síndrome constituída por distúrbio metabólico e hiperglicemia devida à deficiência da secreção de insulina ou à combinação de resistência à insulina e a inadequada secreção desta para compensar.

O DM está dividido em subclasses distintas: o tipo I está em geral associado a cetose em casos não tratados (aproximadamente 90% das causas de DM do tipo I é imunomediada, e 10%, idiopática); o tipo II caracteriza-se pela presença de insulina endógena circulante a princípio suficiente para evitar cetose, mas inadequada para impedir a hiperglicemia em face da aumentada necessidade e insensibilidade tecidual. Existem também outros tipos específicos de DM (p. ex., DM devido à insulina mutante, DM devido à mutação em receptor de insulina, etc.). Deve-se fazer o diagnóstico diferencial com a hiperglicemia secundária a outras causas, como, por exemplo, glucagonoma, FEO, fármacos (glicocorticoides, agentes simpaticomiméticos, niacina, fenitoína, diuréticos tiazídicos), SC e cirrose. A seguir, são descritas algumas implicações para o uso de psicofármacos em pacientes com DM.

### ► ANTIDEPRESSIVOS

Apesar de o efeito ser pequeno, há evidências de aumento da incidência de DM tipo II em sujeitos com depressão,<sup>17</sup> bem como do surgimento de novos casos em pacientes em uso de antidepressivos.<sup>18</sup>

A prevalência de depressão em indivíduos com DM varia de 8,5 a 27,3%, sendo fundamental estar atento para o fato de que determinados fármacos podem interferir nos níveis glicêmicos. Os ADTs podem causar hiper ou hipoglicemia, aumento do apetite, fissura por doces e, conseqüentemente, ganho de peso. A nortriptilina, que produz aumento de catecolaminas na fenda sináptica, tem demonstrado piorar o controle glicêmico. Os IMAOs podem causar hipoglicemia e ganho de peso. Quando forem utilizadas essas classes de medicamentos, deve-se, pelo menos no início do tratamento, verificar a glicemia com maior frequência e, se necessário, ajustar as doses de insulina ou do hipoglicemiante oral. Embora a fluoxetina possa causar, ainda que muito

raramente, uma reação hiperglicêmica aguda, os ISRSs, sobretudo a fluoxetina e a sertralina, são os medicamentos de escolha para diabéticos com depressão.

Nos casos de neuropatia diabética com sintomas sensitivos, está indicado o uso de ADTs e dos antidepressivos de ação dual (serotonina e noradrenalina), bem como da gabapentina, da pregabalina e dos opioides.<sup>19</sup>

### ► ANTIPSICÓTICOS

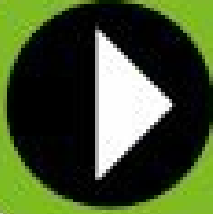
Os APs podem alterar a glicemia. Há anos, as fenotiazinas são apontadas como responsáveis por distúrbios na regulação da glicose. Verificou-se que os APAs têm grande propensão a desencadear o DM, particularmente a clozapina e a olanzapina. O risco de diabetes associado à risperidona e à quetiapina pode ser considerado intermediário, enquanto pacientes sob uso de aripiprazol e ziprasidona estão menos propensos ao desenvolvimento de tal condição.<sup>20</sup>

### ► ESTABILIZADORES DO HUMOR E BENZODIAZEPÍNICOS

O lítio e o AVP podem causar hiperglicemia. Apesar de pacientes em uso de lítio apresentarem ganho significativo de peso durante o tratamento, não há variação substancial da glicemia avaliada antes e após o início da farmacoterapia com lítio em indivíduos sem DM.

Os BZDs e a carbamazepina aparentemente não causam alterações no metabolismo da insulina. De modo geral, recomenda-se o monitoramento seriado de glicemias em diabéticos que iniciam psicofármacos. O topiramato mostrou-se útil no controle do peso, assim como melhorou o controle glicêmico em uma série de casos, sendo também sugerida sua eficácia, por meio de relatos de caso, no alívio da dor relacionada à neuropatia periférica presente em indivíduos com DM.

Nos pacientes com alteração da glicemia após a introdução de um psicofármaco, realizar ajuste nas doses de hipoglicemiantes orais ou da insulina e/ou do medicamento, quando possível. O mesmo cuidado é recomendado no momento da retirada do psicofármaco (a glicemia deve ser monitorada, e, se necessário, a dose do hipoglicemiante ou da insulina, reajustada).



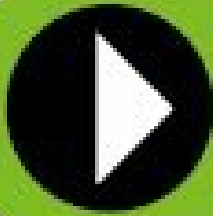
## DIMINUIÇÃO DA LIBIDO

Ver também *Diminuição da Libido* e *Anorgasmia* na seção “Efeitos colaterais e seu manejo”.

A diminuição do desejo sexual pode estar presente em muitos transtornos psiquiátricos. Em um estudo populacional, foi demonstrado que os problemas sexuais podem ocorrer em até 50% dos pacientes deprimidos, sendo mais frequentes do que em indivíduos não deprimidos, além de algumas classes de antidepressivos parecerem agravar tais condições.

É importante avaliar a presença de outros fatores que podem causar a diminuição da libido, como medicamentos (terapia de reposição hormonal, ACOs, finasterida,  $\beta$ -bloqueadores e espironolactona) e doenças físicas (epilepsia, hiperprolactinemia, hipo/hipertireoidismo). A diminuição da libido ocorre em um bom número de transtornos psiquiátricos (depressão, transtorno de estresse agudo, TEPT, psicoses e em transtornos sexuais como o transtorno da dor gênito-pélvica, entre outros).

O tratamento adequado do transtorno pode levar à melhora dos sintomas quando são secundários. Muitos psicofármacos interferem no desejo sexual, o que deve ser considerado quando o uso desses medicamentos for necessário.



## DISFUNÇÃO ERÉTIL

Ver também *Disfunção Erétil* na seção “Efeitos colaterais e seu manejo”.

A DE acomete em torno de 10 a 20 milhões de homens nos EUA, segundo o NIH. Pode ter causas físicas, psicológicas ou ambas. Homens de todas as idades podem ser acometidos. Aproximadamente 15 a 25% dos homens com 65 anos ou mais apresentam essa disfunção. Entre as causas psicológicas, estão a depressão, as situações de estresse e os transtornos de ansiedade, em especial a ansiedade de desempenho.

Entre condições clínicas associadas à DE, estão as DCVs (como aterosclerose, insuficiência cardíaca); os distúrbios renais e urológicos (hidrocele, varicocele, IRC, pós-cirurgia para retirada da próstata); as endocrinopatias (DM, acromegalia, doença de Addison, hipertireoidismo); as doenças neurológicas (DP; *tabes dorsalis*, EM); bem como intoxicação por chumbo ou herbicidas. Além disso, está associado à DE o uso de álcool ou de outras substâncias que podem gerar dependência (heroína, metadona, morfina, cocaína e anfetaminas), anti-hipertensivos, antiulcerosos, estrogênios, antiandrógenos; entre os psicofármacos, encontram-se, por exemplo, os APs e os ISRSs.

O diagnóstico é feito a partir da história, do exame físico e de testes laboratoriais. Nos casos de DE de etiologia psicológica, a psicoterapia é indicada (individual ou de casal). Nos demais casos, é importante identificar e, se possível, corrigir as possíveis causas.

A DE pode, ainda, ser secundária a transtornos mentais, como a depressão, transtornos de ansiedade e psicoses — e melhorar com o tratamento desses transtornos —, como também ser efeito colateral de psicofármacos. Nesse último caso, pode-se optar por trocar por um medicamento que não produza esses efeitos colaterais ou manejá-los mediante algumas medidas descritas a seguir, que podem ser vistas também na seção “Efeitos colaterais e seu manejo”.

### ► DEPRESSÃO E ANTIDEPRESSIVOS

A DE é muito comum em homens com depressão não tratada e em geral melhora à medida que diminuem os sintomas depressivos, quando ela é uma consequência do

transtorno. Em homens com depressão e DE, na escolha do antidepressivo, deve-se dar preferência a mirtazapina, trazodona ou bupropiona. A trazodona é um fraco IRS que age, ainda, como agonista da serotonina e que praticamente não inibe a atividade colinérgica. Seu uso está associado à melhora da ereção em homens impotentes e ao prolongamento dela em sujeitos saudáveis. A dose inicial na DE geralmente é de 50 a 150 mg/dia, dividida em 2 tomadas diárias ou administrada 1 vez à noite. Pode-se aumentar a dose até 150 a 400 mg/dia em pacientes ambulatoriais e até mais de 600 mg em indivíduos hospitalizados. A trazodona pode causar, entre outros efeitos adversos, sedação e priapismo. A bupropiona, além de apresentar relativamente poucos parafefeitos, tem potencial de melhorar a resposta erétil em homens saudáveis e diabéticos, sendo uma ótima opção terapêutica em portadores de DE. Pode ser uma alternativa segura e eficaz em pacientes com DE secundária ao uso de ISRSs. A mirtazapina, por bloquear seletivamente os receptores 5-HT<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub>, produz menos parafefeitos sexuais.

Em relação aos APs, estes podem produzir ou agravar a DE. Em pacientes com esse problema, seja de etiologia física, seja psicológica, deve-se evitar o uso de fenotiazinas e haloperidol, pois interagem com os hormônios sexuais e a prolactina.

### ► INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE

Os inibidores da fosfodiesterase são medicamentos utilizados por VO que atuam periféricamente, induzindo o relaxamento do músculo liso do corpo cavernoso, por meio do óxido nítrico, produzindo o aumento dos níveis de GMPc e sangue no pênis em consequência da excitação sexual. Também parecem reduzir o período refratário após a ejaculação. São os medicamentos mais utilizados na atualidade para tratamento de DE de grau leve ou moderado e de DE como efeito colateral do uso de psicofármacos. Pacientes com DM, história de cirurgia de próstata recente ou outras causas neurogênicas de DE apresentaram pior resposta ao fármaco, 35 a 58% em comparação a 86 a 89% entre os indivíduos com DE de causa psicogênica ou vascular.

A sildenafil mostrou-se útil no tratamento da DE em pacientes com esquizofrenia sob uso de risperidona. A tadalafila, inibidora da PDE5, na dose de 20 mg, foi efetiva e bem tolerada no tratamento da DE, com duração de efeito mais longo, mas início mais demorado. A vardenafila é 9 vezes mais seletiva para o receptor ligado à liberação de óxido nítrico no pênis, age dentro de 20 minutos e não é alterada pela ingestão simultânea de alimentos.

Um ensaio clínico demonstrou a eficácia do uso diário e fixo de tadalafila no tratamento da DE.<sup>21</sup> Além de agir na origem física da DE, ela reduz fatores psicológicos



associados à não resposta com o uso esporádico, resultantes da ansiedade por ter de planejar a relação sexual.

Os inibidores da fosfodiesterase não devem ser utilizados concomitantemente com nitratos (nitroglicerina ou isossorbida), assim como é recomendado cuidado em indivíduos com cardiopatia e precauções em relação a interações farmacológicas, pois são metabolizados principalmente pela CYP3A4. Na coadministração com ADTs e APs, deve-se ter cautela com possível risco de hipotensão e arritmias.

## ► ANDRÓGENOS

Homens com diminuição da libido podem apresentar baixos níveis de testosterona. A utilização de testosterona por via IM ou transdérmica (adesivos) pode ser oferecida quando existe evidência documentada de deficiência andrógena por avaliação endocrinológica. É necessário cautela na indicação de reposição hormonal para homens, pois ela é contraindicada em casos de câncer de próstata, doenças como policitemia e apneia do sono. Pacientes que recebem andrógenos devem realizar acompanhamento laboratorial (hemograma, PSA) e exames de próstata periódicos. O psiquiatra deve estar atento para os possíveis paraefeitos psiquiátricos da testosterona.

Outra opção no manejo da DE é a autoinjeção de prostaglandina vasoativa diretamente no pênis, pois é uma das maneiras efetivas de se obter uma ereção. Os riscos são ereção dolorosa e priapismo.

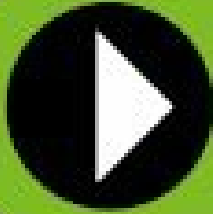
## ► SUPOSITÓRIO INTRAURETRAL (MUSE)

A prostaglandina também pode ser utilizada como um pequeno supositório que é inserido na uretra. É uma alternativa para homens que não querem aplicar a autoinjeção ou que não respondem a medicamentos VO. Há relatos de uso combinado com sildenafil em pacientes cujos medicamentos isolados não produziram melhora do quadro. Pode ocorrer ereção dolorosa e ardência uretral em menos de 10% dos casos.

## ► OUTRAS ESTRATÉGIAS

Na DE induzida por psicofármacos, são sugeridas as seguintes modalidades de intervenção: redução da dose, troca de classe ou acréscimo de medicamento (fixo ou quando necessário). Além dessas estratégias, existem outras, como a ioimbina, um antagonista do receptor  $\alpha_2$ -adrenérgico, com ação central e periférica. Em estudos bem conduzidos, esse fármaco é levemente superior ao placebo e parece ter maior eficácia na combinação com outros agentes. Recentemente, um ECR mostrou benefício no uso de 400 mg de SAMe (S-adenosyl-L-methionina, disponível como suplemento alimentar no

Brasil), em 2 tomadas diárias, em associação a ISRS ou ISRSN, na habilidade de atingir e manter a ereção.<sup>22</sup> Existem, ainda, relatos com o uso de granisetrona (antagonista do receptor 5-HT<sub>3</sub>), amantadina e pramipexol (agente dopaminérgico), metilfenidato e betanecol (pode ser usado em associação com um ISRS antes da relação sexual).



## DOENÇA DE HUNTINGTON

A DH é um transtorno hereditário autossômico dominante progressivo que geralmente surge na idade adulta. Sua prevalência é de 4 a 8/10.000 habitantes. A idade média de início varia entre 35 e 45 anos, e o tempo médio de vida após o diagnóstico, de 14 a 17 anos. O quadro clínico compreende distúrbio do movimento, em geral ataxia coreiforme, associado a sintomas neurocognitivos do tipo subcortical e sintomas psiquiátricos. Alterações de comportamento com frequência são relatadas precedendo o início dos sintomas motores. Os pacientes são descritos como excessivamente irritáveis, impulsivos, instáveis ou agressivos, apáticos ou paranoides. O sintoma psiquiátrico mais comum é a depressão, ocorrendo em torno de 30% dos casos. Podem ocorrer, também, mania e sintomas psicóticos. Episódios psicóticos são frequentes e podem fazer parte dos sintomas iniciais da doença. Além disso, podem ocorrer sintomas obsessivo-compulsivos, ansiedade, alterações do comportamento sexual e parafilias. As taxas de suicídio nessa população podem chegar a 7%.

### ► ANTIPSICÓTICOS

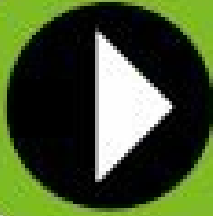
Haloperidol, olanzapina e risperidona são opções terapêuticas no tratamento da coreia. Para o controle de sintomas psicóticos e agitação, evidências oriundas de relatos de caso e estudos abertos apontam para a utilidade da quetiapina, risperidona, olanzapina, aripiprazol e haloperidol.

### ► ANTIDEPRESSIVOS

Dados atuais não demonstram superioridade ou inferioridade de nenhum antidepressivo entre pacientes com DH. Recomendações baseadas em relatos de caso incluem ISRSs, ADTs, IMAOs e mirtazapina.

### ► ESTABILIZADORES DO HUMOR

É possível que pacientes com DH e sintomas maníacos tenham uma resposta pior ao lítio e sejam mais suscetíveis à toxicidade relacionada a esse fármaco. AVP e carbamazepina, em baixas doses, são possíveis alternativas.



## DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL (RETOCOLITE ULCERATIVA IDIOPÁTICA E DOENÇA DE CROHN)

O termo “doença inflamatória intestinal” engloba tanto a RCUI quanto a doença de Crohn, que são importantes distúrbios clínicos de etiologia desconhecida que afetam a mucosa intestinal de forma crônica. Entre as manifestações extraintestinais da DII, estão a artrite, as reações cutâneas e os distúrbios renais e hepáticos. Há inúmeras especulações quanto à etiologia dessa doença, tais como fatores genéticos, infecciosos, imunológicos e psicológicos. Estes últimos podem ser responsáveis tanto pela exacerbação dos sintomas quanto pelo comprometimento da capacidade de o indivíduo enfrentar o caráter crônico e debilitante da doença. Esses pacientes desenvolvem depressão em uma taxa até 3 vezes maior do que a população em geral. A depressão pode também piorar a resposta a alguns tipos de tratamento para DII.

### ► ANTIDEPRESSIVOS

Têm sido utilizados para tratar os sintomas psiquiátricos, assim como os próprios sintomas de DII. Deve-se optar por aqueles de menor efeito anticolinérgico gastrointestinal, como os ISRSs. O citalopram induz menos efeitos colaterais gastrointestinais em comparação à fluvoxamina. A paroxetina, a bupropiona e a fenelzina mostraram-se efetivas no tratamento tanto dos sintomas psiquiátricos quanto somáticos de pacientes com DII. A amitriptilina não se mostrou eficaz para tratar os sintomas somáticos da DII.<sup>23</sup>

Os ISRSs estão associados a aumento no risco de sangramento gastrointestinal (3,6 vezes), principalmente quando combinados a AINEs (12,2 vezes) e aspirina (5,2 vezes). Após a suspensão do uso do ISRS, o risco de sangramento iguala-se ao da população em geral. Antidepressivos que não exerçam sua ação por meio dos receptores de serotonina não apresentam risco de sangramento. Tal risco é maior em idosos, principalmente aqueles com idade superior a 80 anos.

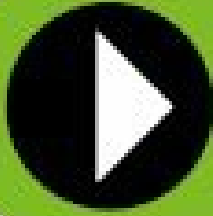
### ► ANTIPSICÓTICOS

Além dos antidepressivos, todos os medicamentos com efeitos anticolinérgicos, como os APs de baixa potência, devem ser evitados, devido à possibilidade de megacolon tóxico. Atenção especial deve ser dada à retirada da clozapina, pois náuseas, vômitos e

diarreia são comuns em caso de interrupção abrupta.

### ► OUTROS MEDICAMENTOS

O lítio pode exacerbar a diarreia já existente nesses quadros. Portanto, deve-se monitorar minuciosamente a litemia, observando sinais de intoxicação.



## DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

A DPOC engloba diversas entidades de etiologia e patologia distintas, mas que têm em comum a obstrução do fluxo aéreo. Compreende, no sentido mais restrito, a bronquite crônica e o enfisema pulmonar. Quase metade dos pacientes com DPOC apresenta sintomas significativos de depressão, e 20% preenchem critérios para TDM e distímia.<sup>24</sup> O risco de desenvolver depressão é 2,5 vezes maior para pacientes com DPOC grave comparados a controles. Sintomas depressivos são preditores de baixa qualidade de vida e associados a baixa adesão terapêutica e aumento do uso dos serviços de emergência e de corticoides.

### ► ANTIDEPRESSIVOS

No tratamento da depressão em pacientes com DPOC, dar preferência aos fármacos menos sedativos, em especial os ISRSs – primeira opção –, bem como a amineptina, a moclobemida, a bupropiona, entre outros. Os ISRSs apresentam menos efeitos anticolinérgicos e menos interações com medicamentos usados no tratamento da DPOC. A mirtazapina, que costuma estimular o apetite, pode ser considerada em pacientes com anorexia proeminente ou quando a dispneia interfere na alimentação. Os ADTs e IMAOs raramente são a primeira opção, mas podem ser úteis em pacientes jovens ou de meia-idade com dor crônica associada. Programas de reabilitação com exercícios físicos são efetivos no alívio de sintomas depressivos em portadores de DPOC.

### ► ANSIOLÍTICOS (BENZODIAZEPÍNICOS E OUTROS MEDICAMENTOS)

Ataques de pânico e ansiedade em DPOC estão correlacionados a episódios de hipoxemia, hipercapnia e hipocapnia. Broncodilatadores, teofilina e corticoides potencializam a sintomatologia ansiosa. Os ISRSs são a primeira escolha para pacientes com DPOC e ansiedade. O uso rotineiro de BZDs não é recomendado. Tais medicamentos, em altas doses, tendem a diminuir o nível de consciência, podendo precipitar insuficiência respiratória, particularmente em pacientes com quadros mais graves. Pode ocorrer efeito rebote ao se suspender o fármaco, podendo ocasionar dificuldade de interrupção e dependência. Entre os BZDs, dar preferência aos agentes de curta ação, como o lorazepam e o alprazolam. Lembrar, entretanto, que uma única

dose de lorazepam já reduz a força e a duração das contrações dos músculos respiratórios em pacientes com DPOC. Há alguns indicativos de que a buspirona possa ser um bom agente antiansiedade nesses pacientes, uma vez que não apresenta alterações na ventilação e na função de troca de gases.

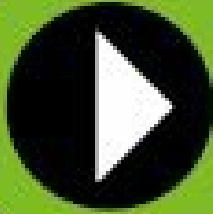
Os anti-histamínicos, como hidroxizina, são alternativas aos BZDs para o controle da ansiedade, uma vez que não apresentam potencial de abuso, apesar dos efeitos sedativos e anticolinérgicos. Os  $\beta$ -bloqueadores são contraindicados na DPOC.

Os anticonvulsivantes, como divalproato e gabapentina, são possíveis adjuvantes aos antidepressivos. Cabe lembrar que, durante a coadministração de carbamazepina, a meia-vida da teofilina cai de 5,25 para 2,75 horas, o que pode exacerbar a sintomatologia respiratória. Também pode ocorrer toxicidade pela teofilina quando utilizada em associação com fluvoxamina. A teofilina aumenta a excreção renal de lítio, sendo necessário o ajuste da dose.

O *delirium* é comum em portadores de DPOC, tanto pelas alterações de gases sanguíneos quanto pelos medicamentos como antibióticos, antirretrovirais e corticoides. Essa condição deve ser considerada quando há flutuação da consciência, diminuição do teste de realidade, labilidade afetiva e mudança súbita no exame do estado mental.

## ► PSICOFÁRMACOS E TABACO

Como a maioria dos portadores de DPOC é fumante, deve-se observar a interação do cigarro com alguns medicamentos. Sabe-se que tabagistas apresentam níveis séricos mais baixos de imipramina, amitriptilina e nortriptilina. O mesmo ocorre com a clorpromazina, que necessita de doses 2 vezes maiores para atingir o mesmo efeito terapêutico obtido com os não fumantes.



## DOR

Dor é o sintoma que mais leva pessoas a procurar tratamento em saúde. A experiência de sentir dor é mais do que um processo sensorial, é uma percepção complexa que envolve os níveis mais altos do SNC, sendo afetada pelo estado emocional e pelos processos mentais do paciente. A definição mais aceita de dor é “uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada a uma lesão tecidual real ou potencial”. A prevalência e a incidência de dor crônica são crescentes: ao longo da vida, 30% dos indivíduos experimentam algum tipo, seja focal, seja regional ou generalizada, com prevalência maior em mulheres. A dor é constante em metade dos casos. Quanto à duração, as dores podem ser classificadas em agudas (menos de 6 meses de duração) (p. ex., traumatismos, queimaduras, cirurgias, etc.) e crônicas (mais de 3 a 6 meses). Há outras classificações: 1) pelo mecanismo patológico (visceral, somática ou nociceptiva, neuropática e mista) e/ou 2) pela origem (oncológica ou não oncológica). Atualmente, dor crônica é considerada uma doença *per se* e, em 40% dos casos, é subtratada.

A dor oncológica ocorre em 30% dos casos recém-diagnosticados de câncer e entre 65 e 85% dos casos avançados. Ela pode ser secundária ao próprio tumor e suas metástases e/ou ocorrer em função dos tratamentos oncológicos. Esse tipo de dor também costuma ser subtratado.

Na maioria das vezes, transtornos psiquiátricos e dor crônica estão concomitantemente presentes, com influência bidirecional. Em 60% dos pacientes com essa condição, há algum transtorno psiquiátrico comórbido, em especial depressão (o mais prevalente – até 45%), uso de substâncias psicoativas (até 20%), ansiedade (até 25%) e transtornos da personalidade. Um paciente com dor crônica apresenta 3 a 4 vezes mais risco de desenvolver depressão do que a população em geral. As síndromes dolorosas mais associadas a depressão são: fibromialgia, CTT, dor crônica pélvica e em extremidade dos membros superiores. Para aumentar a especificidade do diagnóstico de depressão, deve-se identificar sintomas cognitivos e de humor (dificuldade de concentração, baixa autoestima, indecisão, tristeza, choro, culpa, desesperança e ideação suicida), bem como investigar história familiar, apresentação longitudinal e fatores associados às duas síndromes. Uma perspectiva mais dimensional do que categorial deve ser



empregada nesses casos. Ideação suicida sempre deve ser investigada no contexto da dor crônica.

Estresse e dor estão fortemente inter-relacionados. Sintomas e transtornos ansiosos (em especial TAG e TEPT) são mais frequentes em pacientes com dor crônica, e esses indivíduos podem desenvolver medos evitativos, amplificação somatossensorial, vieses atencionais e catastrofização associados à dor. Transtornos psiquiátricos comórbidos não tratados ou subtratados em pacientes com dor crônica estão associados a maior intensidade e interferência de dor, afastamento laboral, má adesão terapêutica e pior prognóstico.

O alívio da dor, a melhora na qualidade de vida e a reabilitação psicossocial são os principais objetivos do tratamento. O atendimento deve ser multifatorial, multidisciplinar e multimodal, com intervenções farmacológicas (por medicamentos de diversas classes) e não farmacológicas. A polifarmacoterapia é a regra nesse tratamento. Os psicofármacos estão entre os principais medicamentos no tratamento da dor crônica, seja como fármaco principal, seja como adjuvante.

### ► ANTIDEPRESSIVOS

A serotonina e a noradrenalina estão envolvidas na fisiopatogenia da dor, em diferentes pontos do processamento do estímulo doloroso, em níveis periférico, medular e encefálico. Os ADTs têm sido usados no tratamento de diferentes tipos de dor crônica, principalmente CTTs crônicas, artrites, profilaxia da enxaqueca, neuropatias e dores oncológicas. As dores neuropáticas respondem melhor aos ADTs do que as dores nociceptivas. A amitriptilina é o ADT mais utilizado no tratamento da dor e apresenta propriedades analgésicas independentes das ações antidepressivas, ou seja, ela tem um papel importante mesmo em pacientes com dor crônica não deprimidos. Uma possível vantagem adicional para o uso da amitriptilina é seu efeito sedativo, principalmente quando a insônia potencializa a dor (utilizar doses mais baixas que aquelas para o tratamento da depressão, 12,5 a 50 mg/dia). Há evidências menos consistentes da eficácia da amitriptilina na dor do membro fantasma, na síndrome complexa-regional e na síndrome da ardência bucal. Os efeitos analgésicos dos ADTs são atingidos mais rapidamente do que os efeitos antidepressivos. Outros mecanismos de ação, com efeito analgésico, como o bloqueio de canais de sódio, também são atribuídos aos ADTs. No manejo da dor crônica em si, os ADTs são mais efetivos que os ISRSs e os IMAOs. Sertralina e fluvoxamina não mostraram nenhuma evidência positiva, especificamente, para dor.

Os IRSNs (venlafaxina, milnaciprano e duloxetina) também têm efeitos analgésicos. Para obter esse efeito, a venlafaxina deve ser administrada em doses mais altas (225

mg/dia ou mais), ao contrário da duloxetina, que pode ser empregada em doses relativamente menores (30 mg/dia ou mais). A venlafaxina parece ser útil em alguns casos de dor facial atípica. Os ADTs e os ISRSs podem causar cefaleias, em geral transitórias, que costumam melhorar após 2 semanas de uso do medicamento.

## ► OPIOIDES

Os opioides são empregados sobretudo em dor oncológica ou, excepcionalmente, em situações de dor crônica não oncológica. A dor neuropática apresenta menor resposta que a dor nociceptiva. Os antidepressivos também são usados como potencializadores em regimes terapêuticos de opioides e AINEs, sendo necessárias doses finais menores destes. A antinocicepção induzida pela morfina é estimulada por uma atividade serotoninérgica aumentada, e sofrerá redução se tal atividade for diminuída. A morfina e a metadona são opioides fortes; por esse motivo, são consideradas analgésicos de escolha nos casos refratários aos opioides fracos (tramadol e codeína). A metadona apresenta boa disponibilidade oral, meia-vida longa (porém irregular), menor tolerância cruzada com outros opioides e baixo custo. A oxicodona de liberação imediata é um opioide com alta biodisponibilidade oral e com maior potencial de adição (em comparação à morfina), porém causa menos alucinações e sonolência que esta. O tramadol é um opioide atípico, que também inibe receptores noradrenérgicos e serotoninérgicos. Se associado, em altas doses, com alguns antidepressivos (também em altas doses), pode precipitar síndrome serotoninérgica. Alguns dos efeitos colaterais mais comuns são constipação, náusea e vômitos e dor abdominal. Opioides transdérmicos apresentam menos efeitos colaterais gastrintestinais.

## ► ESTIMULANTES

O metilfenidato, quando combinado a opioides, em doses de 5 a 15 mg/dia de 2 a 4 vezes ao dia, pode ser usado para potencializar a analgesia dos opioides, além de também poder reduzir os efeitos colaterais dos opioides, como sedação, disforia e déficit cognitivo.

## ► BENZODIAZEPÍNICOS, INDUTORES DO SONO E ANTIPSICÓTICOS

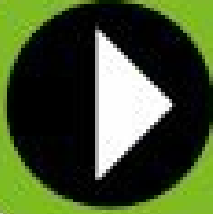
Os BZDs apresentam algum efeito analgésico, porém inferior em eficácia quando comparados aos ADTs, não sendo geralmente utilizados, sobretudo por seus efeitos colaterais. Em geral, seu uso é evitado em pacientes com dor crônica. Contudo, podem ser uma alternativa em casos de espasticidade dolorosa e na síndrome da ardência bucal. Os indutores do sono (zopiclona ou zolpidem) podem ser úteis em pacientes com transtornos do sono e dor crônica, mas seu uso também não deve ser por tempo

indeterminado. Os APs podem ser empregados como adjuvantes em alguns tipos de dor crônica. Alguns APs têm ação analgésica, principalmente as fenotiazinas, em especial a levomepromazina (em dor pós-IAM), a tioridazina (em dor oncológica) e a flufenazina (na neuropatia periférica diabética). Os APAs, como a quetiapina, podem ter utilidade em casos com distorções cognitivas limitantes.

### ► ANTICONVULSIVANTES E LÍTIO

Os anticonvulsivantes, como a carbamazepina, a gabapentina e a pregabalina, são úteis nas neuropatias. Alguns mecanismos fisiopatológicos da dor têm semelhança com o modelo da epilepsia. A carbamazepina é o medicamento padrão-ouro no tratamento da nevralgia do trigêmeo, assim como apresenta evidências consistentes no manejo da neuropatia diabética. A gabapentina e a pregabalina têm efeito analgésico na dor da neuropatia diabética e neuropatia pós-herpética. A oxcarbazepina parece ser efetiva em alguns tipos de dor neuropática, incluindo nevralgia do trigêmeo e neuropatia diabética. O lítio tem sido utilizado no tratamento alternativo de cefaleias crônicas e enxaquecas em salva, nas mesmas doses utilizadas para a intervenção da mania. O AVP e o topiramato são alternativas úteis na profilaxia da MIG.

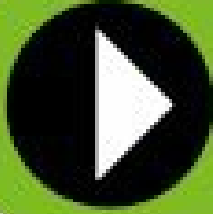
*Ver Cefaleias, Fibromialgia, Neuropatias e Nevralgia do Trigêmeo.*



## EJACULAÇÃO RETRÓGRADA

A ejaculação depende basicamente de dois processos fisiológicos: a contração da musculatura peniana para expulsar o sêmen e o fechamento concomitante do esfíncter uretral interno. Ambos dependem da ativação do SNS e da inativação do sistema nervoso parassimpático. Pacientes com ER muitas vezes serão atendidos no contexto da terapia de fertilização. A ER pode ser completa ou incompleta e responde por 0,3 a 2% da infertilidade masculina. Evidência diagnóstica de ER inclui ejaculação ausente ou intermitente, com baixo volume, e presença de espermatozoides e frutose em amostra de urina pós-coito.

Deve-se identificar a provável causa da ER e instituir um tratamento adequado. O uso dos psicofármacos no contexto da ER não costuma ter implicações adicionais, já que a maioria deles tem mecanismo simpaticomimético e anticolinérgico, o que em teoria favorece a ejaculação fisiológica.



## ENCEFALITES

Encefalite é o termo usado para designar inflamação do parênquima cerebral, cerebelar ou do tronco cerebral, de origem infecciosa ou autoimune. Quando acomete as meninges, caracteriza meningoencefalite. O início dos sintomas neurológicos pode ser repentino. Tipicamente, o paciente com encefalite ou está inconsciente, ou está em um quadro de *delirium*. Em geral, surgem alterações do estado de consciência, desorientação e alterações de comportamento. Também podem ocorrer alterações sensoperceptivas, como alucinações visuais ou auditivas. Podem ocorrer convulsões no início da doença, e estas serem o único sintoma presente. O paciente geralmente se queixa de náuseas e vômitos, e é comum a presença de febre, e, se houver comprometimento meníngeo, pode haver rigidez de nuca. Alteração de memória pode ocorrer, sobretudo quando há acometimento dos lobos temporais. Com tratamento adequado, o prognóstico pode ser bom.

A etiologia das encefalites é muito variada. A encefalite herpética é a forma mais comum, responsável por aproximadamente 10% dos casos. A encefalite pelo herpes-2 pode, ainda, manifestar-se como meningite recorrente, mielite e sintomas que lembram transtornos psiquiátricos. Outros vírus, como Epstein-Barr e citomegalovírus, também devem ser considerados. Em pacientes com aids, deve-se pesquisar vírus JC como etiologia de encefalite. As encefalites autoimunes estão relacionadas a anticorpos. Estes, muitas vezes, estão ligados a tumores como CA pulmonar de pequenas células, seminoma, teratoma de ovário, entre outros.

Em caso de encefalites, se o paciente utilizava psicofármacos previamente, é aconselhável retirar esses medicamentos até a resolução do quadro.

### ► ANTIPSICÓTICOS

São os fármacos de escolha no manejo de agitação, agressividade e sintomas psicóticos na vigência de encefalite. Em pacientes com alterações do estado de consciência, manter sedação não é desejável. Como regra, o haloperidol é o medicamento de escolha. Deve-se evitar os APs de baixa potência (p. ex., clorpromazina), devido ao risco de baixar o limiar convulsivo e ao maior efeito sedativo.

### ► ANTIDEPRESSIVOS

Tratamentos de longo prazo para depressão ou ansiedade devem ser postergados até a estabilização do quadro. Os ADTs podem piorar estados confusionais, em função dos efeitos anticolinérgicos.

### ► ESTABILIZADORES DO HUMOR

O lítio pode piorar o estado confusional. O AVP pode ocasionar encefalopatia por induzir hiperamonemia, devendo ser evitado.

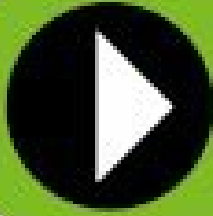
### ► BENZODIAZEPÍNICOS

Os BZDs também devem ser evitados, devido ao risco de sedação. Podem ser usados, no entanto, em crises convulsivas.



ENXAQUECA

Ver *Cefaleias*.



## EPILEPSIA

Ver também *Convulsão* na seção “Efeitos colaterais e seu manejo”.

Epilepsia é um quadro clínico neurológico definido por crises convulsivas recorrentes, ocasionadas por um dano cerebral, que gera um aumento súbito e excessivo da atividade elétrica do cérebro. Sua prevalência na população é em torno de 1%. Estima-se que 30 a 50% das pessoas com epilepsia tenham algum problema psiquiátrico ao longo da vida. A depressão é 10 vezes mais prevalente em pacientes epiléticos com crises descontroladas e 5 vezes mais prevalente naqueles com crises controladas. Alterações de personalidade interictais também são comuns. A psicose ocorre em 2 a 9% dos casos, e pacientes com epilepsia têm RS 9 a 25 vezes maior que a população em geral. A prevalência de sintomas psiquiátricos em geral é maior naqueles com controle precário das crises epiléticas. Portanto, a otimização do tratamento da epilepsia é fundamental para o controle de sintomas psiquiátricos comórbidos.

O uso de psicofármacos em geral deve ser cauteloso e cuidadosamente monitorado em pacientes com epilepsia. Entretanto, embora indivíduos epiléticos estejam em maior risco de crises convulsivas desencadeadas por psicofármacos, seu uso não deve ser preterido quando indicado. Em geral, crises deflagradas pelo uso desses medicamentos são dose-dependentes e mais frequentes nas *overdoses*. Por isso, devem ser evitados aumentos súbitos e altas doses.

### ► ANTIPSICÓTICOS

Em pessoas com epilepsia, APs com alto risco para diminuição do limiar convulsivo devem ser evitados. Entre os de primeira geração, a clorpromazina e a tioridazina (APs de baixa potência) conferem maior risco de diminuição do limiar. Já entre os APSGs, a clozapina está associada a maiores riscos de convulsão, mesmo em indivíduos sem epilepsia. A ocorrência de convulsões induzidas por clozapina está relacionada a aumento rápido de doses e uso de mais de 600 mg/dia. Quando indicada nesses pacientes, recomenda-se ótimo controle das crises convulsivas antes do início do medicamento. Os aumentos de dose devem ser lentos, e a dose total, fracionada ao longo do dia. A combinação de carbamazepina com clozapina está contraindicada, pela interferência da carbamazepina no nível sérico da clozapina e pelo risco aumentado de



agranulocitose. O anticonvulsivante mais adequado em combinação com a clozapina é o AVP.

A quetiapina e a olanzapina têm efeitos pró-convulsivantes intermediários. Os APs considerados mais seguros na epilepsia são os de primeira geração de alta potência, como o haloperidol e a pimozida. A amisulprida, o aripiprazol, a risperidona, a sulpirida e o zuclopentixol também são considerados de baixo risco para diminuição do limiar convulsivo.

### ► ANTIDEPRESSIVOS

Os ISRSs são os agentes de primeira linha no tratamento de sintomas depressivos e ansiosos em pacientes epiléticos, em função de sua mínima interferência no limiar convulsivo. Porém, alguns agentes dessa classe podem aumentar o nível sérico de outras substâncias, favorecendo a ocorrência de convulsões. Já a bupropiona e a maprotilina estão associadas a diminuição do limiar convulsivo. O risco de convulsões associado ao uso de bupropiona aumenta em doses maiores que 400 mg. Entretanto, entre pacientes com problemas neurológicos, pode-se desencadear crises com doses menores. A bupropiona é relativamente contraindicada para indivíduos com epilepsia.

Em doses terapêuticas, os ADTs estão associados a incidência de convulsões em 0,4 a 2%. Porém, tricíclicos em geral são particularmente perigosos em *overdose*. Entre estes, a clomipramina está mais associada à diminuição do limiar convulsivo. Os IMAOs e a venlafaxina têm pouco risco de desencadear convulsões. Assim, bupropiona, maprotilina e clomipramina devem ser evitados em pacientes com epilepsia.

Deve-se levar em consideração, também, que anticonvulsivantes como a fenitoína, a carbamazepina e o fenobarbital são indutores enzimáticos que podem acelerar o metabolismo de antidepressivos, diminuindo seu nível sérico. O topiramato e a oxcarbazepina têm menor efeito indutor enzimático. A lamotrigina e a gabapentina não apresentam esse efeito.

### ► ESTABILIZADORES DO HUMOR

Anticonvulsivantes com propriedades estabilizadoras do humor, como o AVP, a carbamazepina e a lamotrigina, são a primeira linha no tratamento de episódios maníacos em pacientes com epilepsia. O lítio é reservado à segunda linha, em função de sua atividade epileptogênica. A retirada ou redução de dose de anticonvulsivantes deve ser realizada de forma mais cautelosa, em função do risco de precipitação de crise convulsiva.

## ► BENZODIAZEPÍNICOS

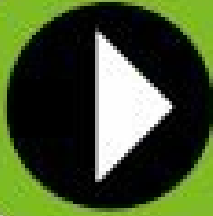
Os BZDs em geral são úteis por promover efeitos anticonvulsivantes adicionais. Seu uso deve levar em conta, entretanto, os potenciais efeitos cognitivos e motores. Por suas propriedades anticonvulsivantes, a diminuição de dose e a retirada desses fármacos devem ser muito cautelosas. O clonazepam e o clobazam são os agentes mais recomendados.

## ► INDUTORES DO SONO

Não há relatos de crises convulsivas relacionadas à retirada de zolpidem em doses habituais. A zopiclona parece apresentar leve atividade anticonvulsivante.

## ► OUTROS PSICOFÁRMACOS

O metilfenidato parece não interferir no limiar convulsivo de pacientes com crises controladas, mas deve ser usado com cautela naqueles com doença descompensada.



## ESCLEROSE MÚLTIPLA

A EM é um transtorno desmielinizante com características tanto de doença autoimune quanto de doença degenerativa. Os sintomas neurológicos são complexos e variáveis: perda visual, fraqueza, incontinência, déficits cognitivos e alterações de humor. Trata-se de uma doença mais comum em mulheres (2:1) e de baixa prevalência. No Brasil, dados apontam prevalência de 15 a 18 casos/100.000 habitantes. Pacientes com EM têm alta prevalência de sintomas e transtornos psiquiátricos. Cerca de 40% dessa população pode apresentar comorbidades com transtornos psiquiátricos. Outros dados relatam ocorrência de depressão em 50% dos casos. Os sintomas associados a essa condição podem incluir humor deprimido, fadiga, ansiedade, euforia, alterações na personalidade e déficits cognitivos. Sintomas psicóticos são raros. A taxa de suicídio pode ser de 2 a 7 vezes maior nessa população que na população em geral. Relatos de caso sugerem que sintomas psiquiátricos como mania e psicose podem ser os primeiros a surgir na apresentação inicial da EM.

### ► ANTIPSICÓTICOS

Relatos de caso demonstram eficácia de clozapina, risperidona e aripiprazol no tratamento de sintomas psicóticos em pacientes com EM. Entretanto, não há dados suficientes para fundamentar uma recomendação específica em relação a esse tipo de fármaco.

### ► ANTIDEPRESSIVOS

As evidências acerca do tratamento da depressão nessa população são escassas. Uma revisão sistemática encontrou apenas dois ECRs controlados com placebo de tratamentos farmacológicos para depressão na EM, testando desipramina e paroxetina. Ambas mostraram tendência a ser mais efetivas que placebo.<sup>25</sup> Náuseas e cefaleia foram mais frequentes com uso de paroxetina.<sup>25</sup> Pacientes com EM podem ser particularmente sensíveis à disfunção sexual causada por ISRSs. Portanto, bupropiona pode ser útil para eles, pelo melhor perfil em termos de paraefeitos sexuais e tratamento da fadiga. Os ADTs podem ser úteis em pacientes com incontinência urinária ou dor neuropática. Ainda não há estudos que avaliem a eficácia de tratamentos

para transtornos de ansiedade.

### ► ESTABILIZADORES DO HUMOR

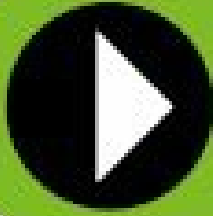
Estabilizadores do humor e anticonvulsivantes podem ser utilizados, quando indicados, sem particularidades relacionadas à EM. Convulsões podem ser tratadas de modo habitual.

### ► BENZODIAZEPÍNICOS E INDUTORES DO SONO

Não há dados suficientes para recomendações específicas no uso desses fármacos em pacientes com EM.

### ► OUTROS PSICOFÁRMACOS

Amantadina, metilfenidato e modafinil podem ser alternativas úteis.



## FEOCROMOCITOMA

Os FEOs são tumores que produzem, armazenam e secretam catecolaminas, sendo, em maior frequência, originários da medula suprarrenal. Os FEOs que se desenvolvem fora da suprarrenal são derivados das células cromafins situadas nos gânglios simpáticos ou em seu entorno. Estes também secretam catecolaminas e produzem os mesmos sintomas. Os aspectos clínicos e a morbidade de tais tumores são promovidos predominantemente pela liberação de catecolaminas.

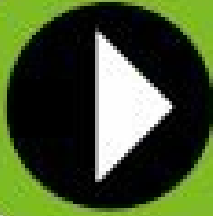
Os FEOs são raros, sendo encontrados em menos de 0,3% dos indivíduos hipertensos. Caracterizam-se clinicamente por “ataques” de cefaleia, transpiração, palpitação, hipertensão, náusea, dor abdominal, dor torácica, fraqueza, dispneia, tremor, distúrbio visual, ansiedade, perda de peso e intolerância ao calor. A crise pode ser desencadeada por mudança postural, porém, em muitos pacientes, não é observado nenhum evento precipitante claramente definido. O diagnóstico é feito por meio da dosagem de catecolaminas ou de seus metabólitos na urina de 24 horas. O diagnóstico diferencial deve ser realizado com TP, alterações da tireoide (apresentam níveis séricos normais de TSH,  $T_3$  e  $T_4$  livre), uso de cocaína ou anfetaminas, porfiria intermitente aguda, entre outros.

O tratamento de escolha para o FEO é a remoção cirúrgica. O tratamento pré-operatório consiste em bloqueio  $\alpha$ -adrenérgico com fenoxibenzamina, VO (10 mg a cada 12 horas com aumento progressivo e uma dose média de manutenção variando entre 40 e 120 mg/dia). Os  $\beta$ -bloqueadores devem ser usados somente após ter sido estabelecido o bloqueio, uma vez que a administração de tais agentes pode promover elevação paradoxal da PA.

Pacientes sob uso prévio de lítio devem ser monitorados quanto ao risco de níveis séricos tóxicos, devido à redução de volume sofrida por eles, o que acarreta aumento da concentração do fármaco.

Pacientes com diagnóstico de pânico e que sofrem de FEO correm o risco de crises hipertensivas graves quando usam IMAOs, portanto tais fármacos devem ser evitados. Recomenda-se, para aqueles que necessitam usar antidepressivos, o uso de ADTs ou ISRSs — ainda que também possam precipitar FEOs silenciosos desencadeando crises

agudas, estas são mais leves.



## FIBROMIALGIA

A fibromialgia, anteriormente denominada fibrosite, é uma doença crônica debilitante do sistema musculoesquelético, não articular, bilateral, que envolve dor muscular difusa com rigidez em membros e tronco, além de fadiga e sono não restaurador, com duração mínima de 3 meses. Há diversos fatores biológicos em sua patogenia. Pode estar associada a cefaleia, disfunção temporomandibular, dor pélvica crônica, SCI, cistite intersticial, síndrome das pernas inquietas, AR e/ou SAOS. O diagnóstico é clínico, e é importante excluir hipotireoidismo. A dor é mal localizada, mas poupa as articulações. Ao exame clínico, costuma haver pontos-gatilho bilaterais (áreas hipersensíveis, dolorosas, irradiando dor à pressão). Os sintomas pioram com estresse, ansiedade, frio e umidade. Geralmente, há alterações cognitivo-emocionais associadas, com piora marcada da memória e da concentração, denominada *fibrofog*. É o segundo diagnóstico mais frequente em reumatologia, com prevalência na população em geral de 2% (3,4% em mulheres e 0,5% em homens – 9:1),<sup>26</sup> aumentando com a idade, com pico entre 60 e 70 anos – 7% das mulheres. Em crianças, a prevalência é de 1,2%. O eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e o sistema nervoso autônomo estão alterados, e postula-se que a fibromialgia seja um estado hiperalgésico de origem central, com disfunções no processamento da dor e de outros estímulos sensitivos, e que sua fisiopatologia não esteja relacionada especificamente a mudanças musculares periféricas.

A comorbidade entre fibromialgia e transtornos psiquiátricos é comum.<sup>26</sup> Quase metade dos pacientes com fibromialgia apresenta TDM. As síndromes mais prevalentes são as depressivas e as ansiosas, com aumento de 6 vezes em pacientes com fibromialgia em comparação à população em geral. O TEPT pode ser 5 vezes mais comum na fibromialgia. Transtornos de sintomas somáticos, bipolar, de ansiedade (TAG, TOC, pânico), do sono, alimentares, por abuso/dependência de substâncias e da personalidade (obsessivo-compulsiva, passivo-agressiva e evitativa) são comorbidades significativamente associadas à fibromialgia, e há relação de abuso sexual na infância com fibromialgia na idade adulta. Alguns autores acreditam que a fibromialgia faça parte do “espectro dos transtornos do humor”. Tanto a heterogeneidade de sua apresentação quanto o desconhecimento exato quanto a sua

etiopatogenia dificultam o estabelecimento das estratégias terapêuticas.<sup>26</sup> A restauração do sono, o controle da dor e a melhora da qualidade de vida e funcionalidade são os objetivos centrais do tratamento, que é multimodal e envolve exercícios físicos aeróbios regulares, alongamentos, fisioterapia, manejo de estresse, psicoeducação, TCC e farmacoterapia. Todavia, na maioria das vezes, ele não é totalmente efetivo. Além dos miorrelaxantes (p. ex., ciclobenzaprina, tizanidina, carisoprodol, baclofeno, etc.), analgésicos, anti-inflamatórios não hormonais e opioides, os psicofármacos contribuem de forma substancial para o manejo da fibromialgia.

Assim como em outras condições de dor crônica, os ADTs, em especial a amitriptilina, têm sido a classe farmacológica mais empregada, com melhora significativa, de 25 a 45%, no tratamento da fibromialgia. As doses utilizadas variam de 12,5 a 75 mg/dia. A eficácia, contudo, parece diminuir com o passar do tempo. Medicamentos mais serotoninérgicos (amitriptilina e clomipramina) são mais eficazes no alívio da dor e na melhora do sono, enquanto agentes mais noradrenérgicos (nortriptilina e maprotilina) são mais eficazes na fadiga. A nortriptilina, com melhor perfil de efeitos colaterais, necessita de doses mais elevadas que a amitriptilina. Quando há sintomas de humor depressivo concomitantes, os pacientes parecem ter tolerância maior aos efeitos colaterais. Mesmo não sendo aprovada pela FDA no tratamento da fibromialgia, a amitriptilina é considerada o medicamento de primeira escolha nessa condição.

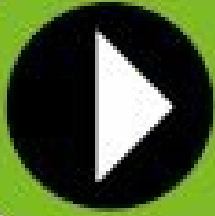
Os ISRSs podem ser empregados no tratamento dos transtornos comórbidos, mas eles apresentam evidências inconsistentes no manejo específico da fibromialgia. A fluoxetina demonstrou resultados mistos. Em parte, isso se deve à ausência de propriedades analgésicas dos ISRSs. Eles podem ser empregados em associação à amitriptilina, com resultados superiores ao uso da amitriptilina isolada. O citalopram, talvez por ser o mais seletivo dos ISRSs, e a paroxetina não se revelaram eficazes nesse contexto, assim como os IMAOs. A venlafaxina, que apresenta propriedades analgésicas independentes do efeito antidepressivo, mostrou efetividade no manejo da fibromialgia; contudo, as doses devem ser de 225 mg/dia ou mais.

Se houver ansiedade significativa, os BZDs podem ter papel adjuvante, com evidências fracas. Eles não são medicamentos de primeira escolha nem devem ser cronicamente prescritos. Na presença de disfunção temporomandibular ou síndrome das pernas inquietas associadas, o clonazepam pode ser uma alternativa, mas deve ser evitado. Os indutores do sono estudados na fibromialgia são o zolpidem e a zopiclona, os quais melhoram o sono e a fadiga, mas não apresentaram efeito na dor. Há indícios de que a quetiapina (25 a 200 mg/dia) possa ser útil como adjuvante. O tramadol, um opioide fraco com atividade de inibição da recaptação serotoninérgica e noradrenérgica, revelou-se eficaz no tratamento da fibromialgia, em agudizações dolorosas do quadro, mas deve



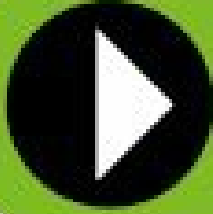
ser evitado para uso crônico. Recentemente, o pramipexol (4,5 mg/dia, à noite) pareceu melhorar o sono, a fadiga e o estado geral; a modafinila (200 a 400 mg/dia) reduziu em até 50% a fadiga; e a naltrexona (4,5 mg/dia), em até 30% os sintomas gerais. Uma alternativa, com alguma evidência de eficácia em reduzir os sintomas da fibromialgia, é a gabapentina (1.200 a 2.400 mg/dia, em 3 tomadas diárias).

Os psicofármacos que demonstraram evidências consistentes (com aprovação pela FDA) no tratamento da fibromialgia em adultos são: a pregabalina (o primeiro aprovado, em 6/2007), a duloxetina (em 6/2008) e o milnaciprano (em 1/2009).<sup>27</sup> Esses medicamentos reduziram a dor, as alterações de sono e a fadiga. A pregabalina parece não influenciar no humor depressivo; contudo, é vantajosa na comorbidade com TAG, dispepsia funcional ou SCI. Ela apresenta um efeito analgésico independente da ação ansiolítica. A duloxetina também apresenta efeito analgésico independente da ação antidepressiva, ou seja, é útil no tratamento da fibromialgia, com ou sem depressão comórbida. Sua prescrição é de 60 a 120 mg/dia, e a maioria dos efeitos colaterais ocorre no início do tratamento e é de intensidade discreta a moderada. Ela não apresenta aumento do risco cardiovascular e não parece ser útil na fadiga. O milnaciprano é administrado a 50 a 100 mg/dose, 2 vezes ao dia. Seus efeitos colaterais são dose-dependentes e costumam se limitar ao primeiro mês de tratamento, sendo a náusea o mais comum. Ele não apresenta efetividade significativa nas alterações de sono. A prescrição de 100 mg 2 vezes ao dia é mais efetiva que 200 mg 1 vez ao dia. Em relação à taxa de inibição da recaptação da noradrenalina e da serotonina, o milnaciprano é 3:1 NA/5-HT, e a duloxetina, 1:5 NA/5-HT. Por comparação indireta, a duloxetina e a pregabalina são superiores na redução da dor e na melhora do sono; a duloxetina, na diminuição do humor depressivo; e o milnaciprano e a pregabalina, na redução da fadiga. A associação de um IRSN com a pregabalina parece ser uma estratégia com efeito sinérgico. Deve-se atentar para o uso concomitante de milnaciprano ou duloxetina com outros agentes serotoninérgicos (p. ex., tramadol).



## GALACTORREIA

*Ver Tumor de Hipófise.*



## GASTRITE

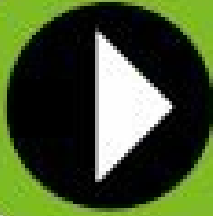
Gastrite é um termo vago e amplo, utilizado para descrever uma série de achados endoscópicos da mucosa gastrointestinal, como eritema, hemorragias subepiteliais e erosões. Em pacientes com gastrite, deve-se dar atenção a medicamentos que causam irritação gástrica e lembrar que alguns psicofármacos podem causar náuseas e vômitos.

O lítio é um sal irritante da mucosa gástrica e pode causar náuseas, vômitos, anorexia e diarreia. Portanto, deve-se prescrevê-lo para uso pós-prandial. Pode-se também pensar em substituí-lo por outro estabilizador do humor, como a carbamazepina ou o AVP, apesar da provável correlação deste último com alterações na mucosa gástrica. Terapia com omeprazol e claritromicina, quando associados a carbamazepina, aumenta o nível sérico desta.

Os ADTs podem ser utilizados, sendo que alguns pacientes se beneficiam dos efeitos de bloqueio  $H_2$ . Os ISRSs irritam a mucosa gástrica, podendo causar ou agravar a gastrite. A paroxetina, entretanto, tem ação histaminérgica e poderia ser o mais tolerável dos ISRSs. Os IMAOs, a venlafaxina e a mirtazapina podem ocasionar vômitos. Quando possível, deve-se optar pelo uso desses antidepressivos após as refeições.

Os APs (como as fenotiazinas) podem ser usados e colaborar no alívio dos sintomas, em razão de suas propriedades de bloqueio  $H_2$ .

Os BZDs também podem ser usados nesses pacientes e, embora não existam evidências da melhora da gastrite com seu uso, frequentemente são prescritos no tratamento para diminuição da ansiedade.



## GLAUCOMA

Ver também *Alterações Oculares* na seção “Efeitos colaterais e seu manejo”.

O glaucoma compreende um conjunto de alterações oculares que têm em comum neuropatia óptica e comprometimento do campo visual, cujo principal fator de risco é o aumento na PIO. A PIO resulta do equilíbrio entre a produção e a drenagem do humor aquoso na câmara anterior do olho. Entre as principais classificações do glaucoma, existem os GAFs, em que há desequilíbrio na drenagem do humor aquoso através dos corpos ciliares localizados no ângulo iridocorneano (por isso o termo “ângulo fechado”), e os glaucomas de ângulo aberto, que não serão tratados nesta seção por não serem manifestação dos efeitos dos psicotrópicos. Os GAFs resultam basicamente de dois fatores: estreitamento anatômico do ângulo iridocorneano em indivíduos predispostos e aumento na PIO secundário a medicamentos.

Os fatores de risco conhecidos para GAF agudo são raça (asiática, *inuit*, hispânica), gênero feminino, idade avançada, ângulo estreito (da câmara anterior), câmara anterior pouco profunda, hipermetropia, nanofthalmia, história familiar para a condição e situações ou medicamentos que estimulem a midríase. Este último é o mecanismo implicado nos efeitos adversos dos psicofármacos. O GAF agudo é considerado emergência oftalmológica; por isso, encaminhamento imediato para especialista e redução gradual na dose do psicofármaco são mandatórios, pois entre as complicações está a perda irreversível de acuidade visual. É importante lembrar, ainda, que existe forte associação entre glaucoma e cegueira.

Em pacientes com GAF controlado (com medicações ou iridotomia) e acompanhamento oftalmológico, os psicofármacos podem ser utilizados, desde que haja atenção para os sintomas oculares (dor ocular forte de início súbito, lacrimejamento, vermelhidão, diminuição de acuidade visual, visão borrada, fotofobia, cefaleia, náuseas, vômitos, diaforese).

Deve-se, sempre que possível, evitar principalmente a utilização de fármacos com perfil de efeito anticolinérgico.<sup>28</sup> Os antiparkinsonianos, os IMAOs, os anti-histamínicos e os ADTs, com ação anticolinérgica, podem induzir a dilatação das pupilas e precipitar uma crise de GAF. Logo, esses fármacos devem ser evitados em

pacientes com tal condição.

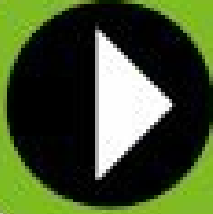
Os APTs de baixa potência, como as fenotiazinas, podem precipitar GAF, embora o risco seja mais teórico do que empírico. O efeito anticolinérgico seria o mecanismo responsável em ambas as classes de psicofármacos.

O topiramato, por mecanismo diverso, porém desconhecido, foi implicado em mais de uma centena de casos de GAF. A maioria deles ocorreu nas primeiras 2 semanas de uso.

Os ISRSs, como a paroxetina, foram citados em alguns relatos de caso de GAF. A serotonina, por meio de sua ação nos receptores 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>1C</sub>, pode contribuir também com o aumento na produção do humor aquoso nos corpos ciliares, outro fator responsável por aumento na PIO.

Houve 2 relatos de GAF com citalopram, 1 com escitalopram e 1 com fluoxetina. Há também relatos com fluvoxamina e sertralina.

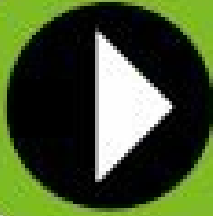
Em pacientes com glaucoma de ângulo aberto, a utilização de medicamentos com efeito anticolinérgico é possível, desde que haja acompanhamento oftalmológico, verificando-se constantemente a PIO e ajustando os medicamentos para o glaucoma, quando necessário.<sup>28</sup>



## GLOMERULOPATIA

As glomerulopatias em geral se manifestam por sinais e sintomas sistêmicos, sendo primordialmente detectadas presença de edema ou hipertensão, complicações cardiovasculares, hematúria ou proteinúria, em decorrência do aumento da permeabilidade capilar a macromoléculas, ocorrendo, também, redução da taxa de filtração glomerular.

Na presença desses quadros, deve-se suspender o uso de substâncias nefrotóxicas, como o lítio, e ajustar as doses dos medicamentos de acordo com os níveis de excreção renal. O lítio raramente causa nefrites ou nefroses. Quando isso ocorre, há aumento na creatinina, e o medicamento deve ser suspenso. Em geral, há reversão do quadro quando da suspensão do medicamento. O uso em dose única diária reduz o risco de nefrotoxicidade. A carbamazepina também já esteve associada a glomerulopatia.

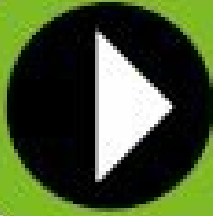


## HEPATITE C E USO DE INTERFERON

A infecção pelo HCV é uma das principais causas de hepatopatias crônicas e de transplante hepático (ver *Hepatopatias*). A forma de contágio mais comum é o uso de drogas IVs com compartilhamento de seringas. A maioria dos casos de hepatite C crônica apresenta níveis de transaminases acima do valor de referência, porém, 40% dos casos podem cursar com transaminases normais. O diagnóstico é confirmado por meio do exame sorológico (anti-HCV).

O tratamento da hepatite C crônica não é indicado a todos os pacientes, dependendo do grau de comprometimento hepático e da tipagem viral. Quando indicado, o tratamento inclui o uso de IFN- $\alpha$  em combinação com ribavirina, que geram efeitos adversos neuropsiquiátricos significativos. Os efeitos mais comuns são alterações do humor (mais comumente depressão, que ocorre em 10 a 50% dos pacientes, mas também pode desencadear quadro maníaco), apatia, agitação, agressividade, prejuízo na memória, dores físicas e ideação suicida. Raramente, pode desencadear quadro psicótico. O limiar para início do tratamento antidepressivo deve ser menor nesses pacientes, devido ao RS. Indivíduos que apresentam quadro depressivo prévio ao tratamento devem iniciar terapia com antidepressivos antes do início do interferon. Um dos efeitos adversos do interferon é o hipotireoidismo, que também pode desencadear sintomas depressivos. Outro efeito adverso comum são as alterações hematológicas, devendo-se evitar medicamentos que possam exacerbá-las, como mirtazapina, AVP, carbamazepina e clozapina.

O tratamento com interferon costuma durar de 6 a 12 meses. Durante esse período, os pacientes devem ser monitorados em relação a sintomas psiquiátricos e ideação suicida. O tratamento antidepressivo deve ser mantido até pelo menos 1 mês após o término do uso de interferon. Os ADTs devem ser evitados, pois podem piorar o quadro cognitivo. Os ISRSs são os medicamentos mais indicados, com eficácia demonstrada em alguns estudos clínicos e diversos relatos de caso. São geralmente bem tolerados, ainda que se deva ter cuidado com o risco de sangramentos. Sua eficácia foi demonstrada no uso terapêutico e também no profilático, quando se inicia o tratamento visando prevenir o início dos sintomas depressivos.<sup>29-31</sup>



## HEPATOPATIAS

O fígado está envolvido na metabolização da maioria dos psicofármacos, e o prejuízo em sua função afeta diversos aspectos farmacocinéticos, alterando a distribuição dos fármacos no organismo. Por essa razão, é fundamental a realização de exames hepáticos antes do início da administração de psicofármacos e, em muitos casos, durante sua utilização.

As causas mais comuns das hepatopatias agudas são hepatites virais e medicamentosas, hepatotoxinas e as colestases intra e extra-hepáticas. Das hepatopatias crônicas, as causas mais comuns são a hepatite alcoólica, as hepatites virais crônicas (que muitas vezes cursam com cirrose e insuficiência hepática crônica) e as doenças infiltrativas.

Para a maioria dessas patologias, a dosagem de transaminases e de fosfatase alcalina é suficiente para levantar a suspeita e, se necessário, encaminhar exames adicionais, como  $\gamma$ -GT, bilirrubinas, albumina, tempo de protrombina, sorologias para hepatites virais e exames de imagem.

A prescrição de psicofármacos a pacientes hepatopatas deve considerar a gravidade da doença hepática, o tipo de medicamento mais adequado levando em conta a margem entre os níveis terapêuticos e tóxicos e o risco de encefalopatia hepática. Deve-se observar cuidadosamente a resposta clínica e sinais de intoxicação. A monitoração de níveis séricos de alguns medicamentos pode ser útil, mas deve ser interpretada com cautela, pois alterações nas ligações proteicas decorrentes da doença hepática podem levar a falsas estimativas baixas dos níveis séricos.

A estratégia mais segura é iniciar com doses baixas e fazer aumentos graduais das doses com divisão em mais de uma tomada diária. Em alguns casos, pacientes cirróticos podem necessitar de redução da dose das medicações ao longo do tempo conforme a função hepática se deteriora. Esses cuidados devem ser tomados mesmo para fármacos que não apresentam metabolismo hepático, pois pacientes hepatopatas podem apresentar alterações na distribuição de fluidos corporais.

Em pacientes com encefalopatia hepática, o diagnóstico diferencial deve ser cuidadoso. Os sinais e os sintomas não são específicos, e a condição psiquiátrica não é facilmente



diagnosticada. Por exemplo, 5% dos pacientes com encefalopatia hepática são diagnosticados como maníacos, e 24%, como esquizofrênicos. Deve-se avaliar se sintomas de humor estão relacionados a um transtorno do humor subjacente ou à própria encefalopatia. Se for necessária a prescrição de psicofármacos adicionais, deve-se evitar medicamentos que possam piorar o quadro de encefalopatia, como hipnóticos-sedativos e anticolinérgicos.

### ► ANTIPSICÓTICOS

As fenotiazinas (clorpromazina), bem como outras classes de APs (em menor frequência), costumam causar elevação isolada das enzimas hepáticas (20%). A clorpromazina pode, ainda, produzir colestase, com exames laboratoriais compatíveis com icterícia obstrutiva. Amisulprida, clozapina, risperidona e olanzapina podem causar dano hepático, que ocorre nos primeiros meses de tratamento. Deve-se realizar dosagens periódicas de transaminases. São fatores de risco para alterações hepáticas: dose única diária de medicamento, idade avançada, uso de drogas e álcool, obesidade e antecedentes de hepatopatia (como a síndrome de Gilbert). A quetiapina fica com *clearance* reduzido e deve ter doses iniciais e aumentos ajustados. A ziprasidona fica com meia-vida mais longa, mas não há recomendação de ajuste de dose.

### ► ANTIDEPRESSIVOS

Os ADTs têm sido associados a prejuízos tanto colestatícos quanto hepatocelulares. A hepatotoxicidade não é dose-dependente, visto que não é apenas metabólica, mas também imunológica. Na cirrose hepática, os ADTs são menos convertidos prontamente em seus metabólitos desmetilados, causando mais sedação, confusão e efeitos anticolinérgicos. Desse modo, é preciso cautela em relação à prescrição, bem como é indispensável a realização de dosagens plasmáticas frequentes, considerando que o prejuízo hepático aumenta a meia-vida do medicamento e o nível plasmático em longo prazo. Os IMAOs têm potencial hepatotóxico. Além disso, pacientes com cirrose parecem ter aumento da sensibilidade à tranilcipromina e a outros IMAOs, apresentando aumento das ondas lentas no EEG.

Os ISRSs devem ser usados com cuidado, visto que são inibidores de enzimas hepáticas, principalmente a fluoxetina. Alguns clínicos sugerem que esses fármacos não sejam administrados em pacientes com comprometimento hepático, pois aumentariam ainda mais o tempo de metabolização dos medicamentos que utilizam as mesmas vias enzimáticas. Todavia, aparentemente devido ao fato de não causar sedação, seria o grupo de medicamentos de preferência para pacientes com encefalopatia hepática. De qualquer forma, deve-se ter muito cuidado com o uso dos ISRSs nesses indivíduos,

recomendando-se que seja utilizada a metade da dose habitual. Entre os ISRSs, a fluoxetina deve ser evitada nesses casos, em função de sua meia-vida longa.

A bupropiona, a venlafaxina e mirtazapina ficam com *clearance* diminuído e devem ter sua dosagem reduzida em pacientes com perda da função hepática. A duloxetina e a nefazodona devem ser evitadas.

### ► ESTABILIZADORES DO HUMOR

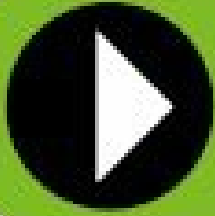
O AVP está associado a dois tipos de hepatotoxicidade. O mais comum é o aumento dose-dependente das transaminases séricas. Esses aumentos frequentemente normalizam-se com o tempo ou a diminuição da dose. Entretanto, pode ocorrer uma hepatotoxicidade idiossincrática rara e potencialmente fatal, em geral nos primeiros 6 meses de tratamento, sendo precedida por fraqueza, letargia, edema facial, anorexia e vômitos. Os fatores de risco para essa hepatotoxicidade são: idade inferior a 2 anos, uso de vários anticonvulsivantes, altos níveis de AVP sérico e presença de alguma doença neurológica associada a convulsões. Além disso, o AVP pode causar síndrome de Reye e esteatose microvesicular. A carbamazepina apresenta toxicidade hepática (aumento de transaminases) e deve ser evitada em pacientes com cirrose, pois pode agravar os problemas hematológicos já existentes nessa condição. A oxcarbazepina e o topiramato não têm recomendação de ajuste de dose, porém ambos são metabolizados pelo fígado, e recomenda-se cautela. A lamotrigina deve ter suas doses reduzidas. No caso do lítio, o ajuste de dose depende do balanço de fluidos.

### ► BENZODIAZEPÍNICOS

Os BZDs podem precipitar ou exacerbar encefalopatia hepática, independentemente das disfunções na eliminação do medicamento ou no seu acúmulo. Os BZDs podem ser divididos em 2 grupos com base em suas rotas metabólicas. Um dos grupos é metabolizado por conjugação, dependendo menos da metabolização hepática, e tem preferência de uso nesses pacientes. O BZD de escolha desse grupo é o lorazepam. Também são desse grupo o oxazepam e o temazepam. Todos os outros BZDs utilizam mais a metabolização hepática, devendo ser evitados ou usados com muita cautela. A meia-vida de eliminação do diazepam aumenta 2 vezes em pacientes com cirrose, mas a cinética do lorazepam não é afetada.

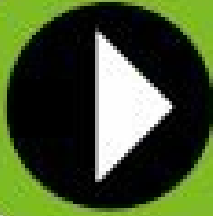
### ► OUTROS PSICOFÁRMACOS

O metilfenidato tem uma associação não muito clara com hepatotoxicidade. A atomoxetina e a modafinila devem ter suas doses reduzidas.



## HIPERPROLACTINEMIA

*Ver Tumor de Hipófise.*



## HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A HAS é a elevação da PA medida em, pelo menos, 3 ocasiões distintas, com média superior a 140/90 mmHg. Entretanto, pode ocorrer hipertensão sistólica isolada, principalmente em idosos. A PA em crianças e gestantes costuma ser mais baixa, e nessas situações valores acima de 120/80 mmHg podem indicar uma condição anormal.

O psiquiatra deve estar atento a: 1) interações entre os psicofármacos e os anti-hipertensivos; 2) efeitos psíquicos desses medicamentos; e 3) interface de síndromes psiquiátricas e HAS.

Cronicamente, o controle inadequado da PA está associado a déficit cognitivo e/ou doença de Alzheimer. Em até 60% dos pacientes com esquizofrenia, a HAS em geral não está sendo tratada. Além disso, indivíduos com HAS resistente ao tratamento referem maiores níveis de ansiedade, assim como pacientes deprimidos apresentam maior prevalência de HAS. Filhos adolescentes de mães com história de depressão tendem a ter médias mais altas de PA do que filhos de mães sem história de depressão, sendo tal achado sugestivo de pleiotropia (múltiplos efeitos atribuídos a um mesmo gene) entre as duas manifestações patológicas. Por sua vez, o aumento da prevalência de depressão (por volta de 3 vezes) também é comum em hipertensos. A depressão é fator de pior prognóstico na evolução da HAS, incluindo aumento de mortalidade. Ademais, a HAS, por seu efeito na microvasculatura, também recrudesce a depressão.

### ► ANTIDEPRESSIVOS

Os ADTs interferem nos efeitos anti-hipertensivos da guanetidina, da clonidina e da  $\alpha$ -metildopa. Quando esses medicamentos são usados concomitantemente, devem ser monitorados os níveis da PA. A descontinuação do ADT pode resultar em hipotensão. Os ADTs podem aumentar (p. ex., a imipramina) ou diminuir a PA; contudo, o efeito hipotensivo é clinicamente mais significativo, em especial nos idosos.

Os IMAOs podem precipitar crises hiperadrenérgicas (cefaleia, sudorese, palidez, hipertensão) quando ingeridos com alimentos ricos em tiramina ou medicamentos que contenham aminas simpaticomiméticas. Os hipertensos podem ser tratados com IMAOs, desde que sigam rigorosamente a dieta. Entretanto, como há inúmeras alternativas de

antidepressivos, o uso de IMAOs em hipertensos deve ser indicado somente para aqueles casos de depressão resistente. O IMAO que está mais associado com aumento de PA é a tranilcipromina.

Os ISRSs apresentam menos efeitos hemodinâmicos; entretanto, a fluoxetina, quando combinada com bloqueadores dos canais de cálcio, pode aumentar os efeitos adversos destes (cefaleia, edema e *flushing*) e potencializar a bradicardia provocada pelos  $\beta$ -bloqueadores, levando a síncope. Portanto, deve-se preferir os outros ISRSs.

A venlafaxina, em altas doses, pode determinar elevação estável da PA (com 150 mg/dia em 1,5% dos pacientes; 220 mg, em 5%; e 300 mg, em 13%), especialmente em idosos, exigindo monitoramento frequente. Também em idosos, a bupropiona, em doses elevadas, pode exacerbar um estado hipertensivo prévio.

### ► ESTABILIZADORES DO HUMOR

O uso do lítio em hipertensos requer monitoramento cuidadoso da litemia, pois a dieta hipossódica e o uso concomitante de diuréticos, principalmente os tiazídicos (p. ex., hidroclorotiazida), podem elevar a litemia a níveis tóxicos. Deve-se evitar a associação de lítio e diuréticos, sendo possível optar por outro estabilizador do humor, como carbamazepina ou AVP.

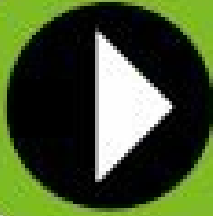
### ► ANTIPSICÓTICOS

Os APs de baixa potência causam hipotensão postural e devem ser iniciados em pequenas doses, em particular em idosos. Os APAs e o haloperidol são alternativas nesse caso. Entre os atípicos,<sup>32</sup> a clozapina (com maior risco) e o aripiprazol estão associados ao desenvolvimento de HAS. Os demais parecem ser mais seguros. Essa associação com HAS parece não ser secundária ao aumento de peso/obesidade relacionado a esses medicamentos. Curiosamente, existem relatos de eficácia no emprego de clorpromazina IV em uma série de casos de hipertensão sintomática não controlada em ambiente pré-hospitalar.

### ► ANTI-HIPERTENSIVOS E EFEITOS ADVERSOS PSIQUIÁTRICOS

Uma revisão sistemática<sup>33</sup> com um tamanho amostral de 35 mil pacientes demonstrou que não havia correlação entre o uso de  $\beta$ -bloqueadores e sintomas depressivos. Tal classe de medicamentos aumenta discretamente o risco de fadiga e de disfunção sexual, principalmente os de primeira geração. Em alguns casos, é importante considerar a substituição de um medicamento anti-hipertensivo por outro. Sempre que possível, deve ser feito controle da PA com diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio ou IECA.

Caso seja necessário o uso de um  $\beta$ -bloqueador, dar preferência ao atenolol, por causar menos efeitos colaterais. Já com  $\alpha$ -bloqueadores, pode haver associação com depressão e disfunção sexual. Também há relatos (raros) de depressão e mania com o uso de IECA. Fraqueza e apatia podem resultar de distúrbio hidreletrolítico durante o uso de diuréticos, o que deve ser considerado no diagnóstico diferencial de depressão nos pacientes hipertensos em tratamento com essas substâncias.



## HIPERTIREOIDISMO (TIREOTOXICOSE)

Tireotoxicose refere-se à manifestação clínica (sudorese, alteração de peso, ansiedade, intolerância ao calor, fadiga, fraqueza, irregularidade menstrual, taquicardia, pele pegajosa, tremor, etc.) associada a níveis séricos elevados de  $T_4$  ou  $T_3$ . As concentrações de TSH encontram-se suprimidas em praticamente todas as formas frequentes de hipertireoidismo e tireotoxicose, em geral abaixo de 0,1 mUI/L. A dosagem do  $T_4$  livre ou do  $T_3$  livre, em caso de  $T_4$  livre normal, está indicada para avaliação em indivíduos com TSH < 0,1 mUI/L. Existem 2 tipos raros de hipertireoidismo mediado pelo TSH (adenoma hipofisário secretor de TSH e resistência hipofisária aos hormônios tireoidianos), nos quais o diagnóstico pode ser confundido pela dosagem isolada desse hormônio; na suspeita dessas condições, indica-se a dosagem de  $T_4$  e  $T_3$  livres.

A tireotoxicose pode ser causada por diferentes fatores, sendo importante diferenciar a tireotoxicose verdadeira das situações que elevam os níveis séricos de  $T_4$  sem provocar a manifestação clínica. A causa mais comum de hipertireoidismo é a doença de Graves (mais de 85% desses pacientes apresentam hipertireoidismo). Em seguida, na prevalência, destacam-se a ocorrência de bólios nodulares tóxicos (multinodular e uninodular) e a tireoidite subaguda. Entre as causas menos frequentes, estão os tumores secretores de tireotrofina, o coriocarcinoma e a tireotoxicose induzida por amiodarona. Entre os fatores que falsamente elevam os níveis de  $T_4$ , estão aids, doenças como hepatite viral, hepatite crônica ativa, entre outras, gestação, tamoxifeno, contraceptivos orais contendo estrogênio, amiodarona, anfetaminas, clofibrato, heroína, etc.

O hipertireoidismo pode ser confundido com quadros psiquiátricos (ansiedade, mania), mas estes não envolvem alterações nos testes de função da tireoide. Dificuldades no diagnóstico podem ocorrer em quadros psiquiátricos agudos, pois aproximadamente 30% destes apresentam hipertiroxinemia sem tireotoxicose; o TSH não está suprimido, o que os distingue do hipertireoidismo verdadeiro.

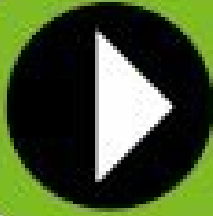
O uso de antidepressivos pode ser reservado para o caso de persistirem ansiedade e depressão após a normalização dos hormônios da tireoide. Os APs são utilizados se houver agitação grave, mania e psicose.

Pacientes que apresentam hipertireoidismo podem se beneficiar dos efeitos antitireoidianos do carbonato de lítio. Deve-se atentar para o fato de que a retirada ou diminuição da dose do lítio em pacientes com doença de Graves prévia pode levar a hipertireoidismo. A exoftalmia pode ocorrer com o uso do lítio, mesmo em pacientes com função tireoidiana normal. Sua etiologia é desconhecida. Supõe-se que o lítio possa mascarar as manifestações tireoidianas da doença de Graves, mas não as alterações oculares.

Em casos de tireotoxicose resistente à terapia com antitireoidianos e agentes  $\beta$ -bloqueadores (propranolol), o lítio, em doses de 900 a 1.500 mg/dia por um período de 10 dias, é uma opção terapêutica segura e eficaz, sendo a primeira escolha em casos de tireotoxicose em emergências ou em pacientes em pré-operatório com função tireoidiana não controlada cuja inibição rápida e segura da secreção hormonal seja necessária. O propranolol é um tratamento adjuvante no manejo precoce do tremor e da taquicardia secundários ao hipertireoidismo.

Uma interação importante a se observar, nesses casos, é a de antitireoidianos (propiltiouracil) e anticonvulsivantes usados no TB (carbamazepina, AVP). Esses medicamentos causam agranulocitose, que pode ser mais grave quando utilizados concomitantemente. Hemogramas seriados devem ser solicitados, mantendo-se monitoramento constante.





## HIPOTIREOIDISMO

O hipotireoidismo é uma síndrome clínica resultante de uma deficiência dos hormônios da tireoide ( $T_3$  e  $T_4$ ). Em geral, é um processo primário, no qual há redução da secreção do hormônio pela tireoide. Também pode ser um processo secundário, em que a redução da secreção dos hormônios ocorre por inadequada secreção de TSH pela hipófise ou de TRH pelo hipotálamo. A apresentação clínica pode variar desde a ausência de sintomas até o coma mixedematoso. Caracteriza-se geralmente por fraqueza, letargia, pele seca, edema, aumento de peso, diminuição da memória, artralgias e constipação.

Entre as principais causas de hipotireoidismo primário estão hipotireoidismo por deficiência de iodo e tireoidite de Hashimoto. Há medicamentos que estão associados a hipotireoidismo primário, como amiodarona, IFN- $\alpha$ , talidomida, lítio e estavudina. Também pode ser causado por tratamento com iodo radioativo para doença de Graves, tireoidectomia, radioterapia para alguns tipos de câncer de tireoide. O hipotireoidismo secundário ou o terciário (centrais) podem ser causados por adenomas hipofisários, tumores que pressionem o hipotálamo, radioterapia cerebral, lítio, dopamina, síndrome de Sheehan e distúrbios genéticos. O hipotireoidismo subclínico é definido por níveis séricos de  $T_4$  livre normais, com aumento do TSH; muitas vezes, está acompanhado de sintomas depressivos.

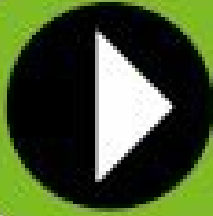
Condições graves, como IRC, cirurgia de grande porte, cirrose e síndrome nefrótica, bem como uso de andrógenos, carbamazepina, ácido nicotínico, fenobarbital e sertralina, podem levar a TSH normal ou diminuído e níveis de  $T_4$  e  $T_3$  reduzidos.

O hipotireoidismo está frequentemente relacionado aos transtornos do humor, uma vez que o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide pode sofrer alterações em pacientes com essa condição.

Há evidências de que o TB com ciclagem rápida e refratária possa, por vezes, estar associado a um hipotireoidismo subclínico, principalmente em mulheres. A associação de levotiroxina a um estabilizador do humor pode reduzir a ciclagem e aumentar a resposta ao tratamento. No tratamento do hipotireoidismo, pode-se observar melhora em 3 a 5 dias após a introdução da levotiroxina.

O uso do lítio pode desencadear tanto hipo quanto hipertireoidismo. Recomenda-se a realização de testes de função tireoidiana ( $T_4$  livre, TSH e anticorpos antitireoidianos) prévios à utilização desse fármaco, repetidos a cada 6 meses. A interrupção do uso de lítio raramente se faz necessária. Caso exista alguma contraindicação formal para seu uso em pacientes com hipotireoidismo, pode-se optar por outro estabilizador do humor, como a carbamazepina ou o AVP. Este último tem efeitos mínimos sobre o sistema endócrino.

A carbamazepina tem dois efeitos antitireoidianos: aumenta o metabolismo periférico dos hormônios da tireoide e diminui a secreção de TSH por um efeito direto na hipófise. Esses efeitos podem levar ao desenvolvimento de hipotireoidismo ou ao aumento da necessidade de  $T_4$  em pacientes em reposição hormonal prévia. Pacientes em uso combinado de lítio e de carbamazepina podem apresentar efeitos antitireoidianos maiores.



## INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

O IAM é uma lesão com necrose celular miocárdica irreversível, secundária a uma isquemia prolongada da musculatura cardíaca. A depressão e a doença cardíaca isquêmica são comorbidades frequentes e, em pacientes que sofreram IAM, estão associadas a evolução desfavorável, remissão parcial, piora na qualidade de vida e aumento de mortalidade. A depressão está associada com um aumento de 2 vezes na mortalidade em pacientes com doença arterial coronariana.

No seguimento de pacientes com IAM, a depressão e a ansiedade são fatores preditivos independentes de morbimortalidade cardíaca, sobretudo em idosos. Sintomas depressivos subsindrômicos também aumentam de modo significativo a morbimortalidade desses pacientes. Verificou-se que as prevalências de episódio depressivo maior e de síndrome depressiva menor pós-IAM são, respectivamente, 18 e 27%, ou seja, 1 em cada 5 pessoas que sofreram IAM vai apresentar depressão.<sup>34</sup> Em boa parte desses pacientes, o curso das síndromes depressivas torna-se estável.

Disforia e TDM na história passada do indivíduo aumentam o risco de IAM. Tais evidências sugerem um mecanismo psicofisiológico que explique a predisposição de pacientes depressivos à cardiopatia isquêmica. Uma hipótese que tem sido levantada é a relação da depressão com a atividade de agregação plaquetária (que está anormalmente aumentada nesse contexto). Além disso, possível hipersecreção noradrenérgica na depressão unipolar, evidenciada pelo aumento das concentrações de noradrenalina no plasma e de seus metabólitos na urina, contribuiria para o desenvolvimento de DCVs. A seguir, são descritos os cuidados que se deve ter com o uso de psicofármacos em pacientes que sofreram IAM.

### ► ANTIDEPRESSIVOS

O uso de ADTs está contraindicado a pacientes com IAM, em razão de seus efeitos cardiotoxicos. Eles apresentariam um RR de 2,2 de um novo IAM. Após a cicatrização da lesão (6 semanas), os ADTs podem ser usados, mas recomendam-se baixas doses e monitoramento frequente dos níveis séricos e da função cardíaca. Nessa classe de medicamentos, a preferência é pela nortriptilina e pela maprotilina, que afetam menos a

função cardíaca. Deve-se, entretanto, solicitar ECG a cada aumento de dose e manter acompanhamento com cardiologista. Na atualidade existem, no entanto, alternativas mais seguras.

Quando houver depressão, os ISRSs são o tratamento medicamentoso de primeira escolha, pois os dados existentes mostram benefício. Em uma metanálise, os ISRSs mostraram benefício pequeno, porém clinicamente significativo, na redução de sintomas depressivos.<sup>35</sup> Não foram encontrados benefícios na redução do risco de ocorrência de novo evento coronariano ou mortalidade (RR de 0,8). Os maiores estudos que avaliaram o benefício de psicofármacos na doença arterial coronariana foram o MIND-IT (citalopram e mirtazapina)<sup>36</sup> e o SADHART (sertralina),<sup>37</sup> sendo que o último, apesar de não apresentar poder suficiente para detectar diminuição na mortalidade, demonstrou tendência favorável na diminuição desse desfecho. Quanto aos ISRSs, sugere-se evitar a paroxetina e, em maior grau, a fluoxetina, devido aos perfis mais complexos de interações medicamentosas. A preferência recai sobre o citalopram e a sertralina. Algumas evidências sugerem que os ISRSs atenuam a agregação plaquetária e a atividade neuro-humoral, com efeito no eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Esse efeito nas plaquetas é independente da dose e parece não estar associado ao efeito antidepressivo. A mirtazapina mostrou-se segura no tratamento da depressão pós-IAM.

### ► ESTABILIZADORES DO HUMOR

O uso do lítio está contraindicado após IAM até a cicatrização da lesão. A carbamazepina também altera a condução cardíaca, estando contraindicada nas primeiras 6 semanas pós-IAM.

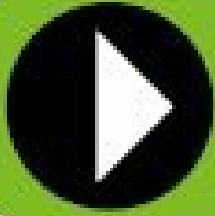
### ► ANTIPSICÓTICOS

Os APs devem ser usados com cautela e em baixas doses, optando-se por medicamentos que causem menos hipotensão, como os APTs de alta potência ou os atípicos. Os estudos com pacientes pós-IAM e uso crônico de APs são escassos. Portanto, deve-se ter parcimônia ao prescrevê-los, especialmente os associados a síndrome metabólica.

### ► OUTROS MEDICAMENTOS

Recomenda-se cautela na prescrição continuada de medicamentos que possam estar associados ao ganho excessivo de peso e ao diabetes. A bromocriptina pode causar vasoespasmo e predispor ao aparecimento de angina e IAM em pacientes com coronariopatias. O abuso de anfetaminas, em adultos jovens (18 a 44 anos), aumenta em 62% o risco de IAM; contudo, o abuso de cocaína leva 7 vezes mais a IAM do que o de

anfetaminas.



## INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA

A ICC é o desempenho deficiente do coração como músculo e como bomba. Os sinais e os sintomas dependem do ventrículo insuficiente, da gravidade e da duração da insuficiência. A insuficiência ventricular esquerda caracteriza-se por congestão pulmonar e edema, e a direita, por congestão venosa e edema periférico.

Em termos gerais, a ICC não costuma alterar de forma importante a farmacocinética dos psicofármacos. Todavia, o psiquiatra deve estar atento para ICC grave descompensada, tanto direita como esquerda, pois pode haver aumento nas concentrações plasmáticas de medicamentos metabolizados, respectivamente, pelo fígado e pelos rins.

A prevalência de doenças psiquiátricas em pacientes com ICC é pouco estudada. Todavia, dados de indivíduos com doença coronariana em geral costumam demonstrar prevalências elevadas de transtornos como depressão, com taxas que variam entre 24 e 42% (4 a 5 vezes acima do que na população em geral), sendo superior nos pacientes das Classes III ou IV de ICC e maior em pacientes internados. Outros transtornos, como o TP e o TAG, embora menos estudados, também tendem a ocorrer com maior frequência nessa população e estão associados a piores prognósticos.

A depressão constitui um fator de risco independente para a readmissão hospitalar (risco 3 vezes maior), o declínio funcional e a mortalidade (risco 2 a 3 vezes maior).<sup>38</sup> Pacientes com ICC e depressão consultam 2 ou 3 vezes mais em nível ambulatorial e, quando internados, custam 20 a 30% mais do que aqueles com ICC sem depressão. Na maioria das vezes, a depressão está subdiagnosticada, uma vez que muitos dos sintomas são comuns a ambas as condições (fadiga, déficit cognitivo, perda de energia, etc.). Por esse motivo, a presença de depressão deve ser rotineiramente investigada nesses pacientes. Há dados que indicam que somente 25% dos indivíduos com ICC deprimidos estão sob tratamento com antidepressivos. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de depressão nesses pacientes são: sexo feminino, idade, abuso de álcool, falta de suporte emocional, isolamento social, baixo nível socioeconômico e altos gastos em saúde. Em até 25% dos pacientes com ICC há déficit cognitivo (perda de memória, lentificação e disfunção executiva), especialmente em homens e pacientes mais velhos.

## ► ANTIDEPRESSIVOS

Os ADTs podem exacerbar um quadro de ICC, pois podem provocar alterações na condução, devendo ser evitados. Há relatos de pacientes com uso crônico de ADTs, portadores de miocardiopatia, que tiveram reversão total do quadro cardíaco após a retirada do fármaco. Pacientes que usam múltiplos medicamentos cardíacos estão mais propensos a hipotensão postural, que pode ocorrer de forma grave, se houver associação com um ADT. Os ADTs estão, portanto, contraindicados na ICC moderada ou grave.

Os ISRSs são os antidepressivos de primeira escolha em pacientes com DCVs comórbidas aos transtornos depressivos e de ansiedade. Uma metanálise demonstrou eficácia da paroxetina e da sertralina em indivíduos com ICC. Não foram observadas diferenças significativas com relação aos parâmetros em comparação ao placebo.<sup>39</sup> Outro estudo demonstrou que intervenção de cuidado integrado, com ligações telefônicas periódicas para os pacientes no pós-alta e discussão individual dos casos em equipe, foi mais eficaz em sujeitos com transtornos depressivos e ansiosos em uso de ISRSs, em comparação ao grupo sem o cuidado integrado.<sup>40</sup> Tal achado demonstra que os psicofármacos isoladamente podem não ser tão eficazes quanto seu uso com monitoramento intensivo periódico por uma equipe multiprofissional.

Devem-se observar as interações de psicofármacos que são metabolizados pelo sistema enzimático do citocromo P450, pois elas podem alterar os níveis séricos de medicamentos como digoxina e varfarina, frequentemente utilizados em pacientes com ICC. Entre os ISRSs, a sertralina e o citalopram/escitalopram apresentam menos interações, sendo, por isso, os preferidos. A combinação de ISRSs com TCC é com frequência o tratamento mais efetivo, apesar de a sobrevida não ter aumentado. Sertralina, citalopram, fluoxetina, paroxetina e mirtazapina mostraram-se efetivos nesse contexto. A bupropiona parece não influenciar a fração de ejeção cardíaca. Ao contrário do que se propunha, a incidência de depressão em pacientes medicados com  $\beta$ -bloqueadores não é significativamente superior à do placebo, o que demonstra falta de evidência para afirmar que a depressão seja efeito adverso secundário ao uso dessas medicações.<sup>41</sup>

## ► ANTIPSICÓTICOS

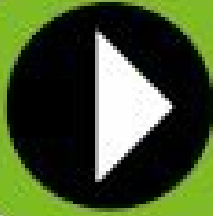
Os APTs de baixa potência (p. ex., clorpromazina) também podem causar hipotensão grave em pacientes com cardiopatia. Deve-se, então, dar preferência aos APTs de alta potência (p. ex., haloperidol) e atípicos que causam menos hipotensão. A clozapina deve ser evitada em pacientes de alto risco.

## ► ESTABILIZADORES DO HUMOR

Devido à eliminação renal, o lítio deve ser utilizado com cautela, pois, em associação a diuréticos e dieta hipossódica, pode haver elevação da litemia a níveis tóxicos. Além disso, o comprometimento renal concomitante é frequente. Por isso, recomenda-se preferencialmente a avaliação prévia por um cardiologista. A carbamazepina provoca alterações na condução, podendo exacerbar a ICC. A pregabalina também parece estar associada com a descompensação da ICC.

Medicamentos para as DCVs podem desencadear sintomas psiquiátricos: os digitálicos podem promover alucinações, euforia ou depressão, e antiarrítmicos classes I e III, *delirium*. Por sua vez, o verapamil, um antagonista do cálcio, pode ter papel adjuvante no tratamento do TB.





## INSUFICIÊNCIA RENAL

A IR é uma síndrome caracterizada por diminuição da função renal. Pode ser aguda ou crônica. Na IRA, ocorre um súbito aumento de ureia ou creatinina séricas, com frequência acompanhado por oligúria. A oligúria pode ter duração de poucos dias a algumas semanas, sendo autolimitada. Já na IRC, a azotemia ocorre progressivamente em semanas ou meses, podendo ser consequência de doença glomerular ou tubular. Ocorre hipertensão arterial associada na maioria dos pacientes. A maior parte dos psicotrópicos é lipossolúvel, passando facilmente pela barreira hematoencefálica, com metabolismo de primeira passagem no fígado, sendo excretados pela bile. Desse modo, grande parte desses medicamentos pode ser utilizada com segurança em pessoas com nefropatias.

O declínio da filtração glomerular em nefropatas pode provocar intoxicação grave em pacientes utilizando lítio. Portanto, indivíduos com IRA ou IRC não deveriam utilizá-lo, já que sua eliminação é realizada por essa via; se não houver alternativa, deve-se usá-lo em doses bem menores, com rigoroso controle da litemia. Se ocorrer aumento do *clearance* da creatinina na vigência do uso do lítio, deve-se suspender o fármaco. Essa alteração, em geral, é benigna e reversível.

Embora haja descrição da ocorrência de IRA com superdose de AVP e de carbamazepina, deve-se optar pelo uso desses estabilizadores do humor em pacientes com IR moderada.<sup>42</sup>

Nesses sujeitos, o nível sanguíneo do topiramato aumenta em 50%. Portanto, em tais casos, há necessidade de reajuste da dose. Em pacientes que realizam hemodiálise é necessária uma dose adicional de topiramato igual a 50% da dose diária total, sendo administrada metade antes e metade depois da sessão.

Não há contraindicação para o uso de antidepressivos em pacientes com IR, sejam eles ADTs, IMAOs ou ISRSs. As doses de citalopram/escitalopram não precisam ser alteradas no indivíduo sob hemodiálise.

Os APTs de alta (p. ex., haloperidol) ou baixa potência (p. ex., clorpromazina) podem provocar IRA quando usados em altas doses e em pacientes que desenvolvem SNM.

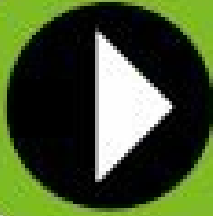
Devem ser usados com cautela em indivíduos com IRC. A risperidona, a olanzapina e a clozapina podem ser usadas em pacientes com IRA e IRC.

Existem relatos da ocorrência de IRA em consequência de *overdose* de doxepina e nitrazepam. Em casos de IR grave, deve-se ter cautela ao usar a bromocriptina.



## INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA

*Ver Asma e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.*



## LEUCEMIAS

As leucemias são doenças mieloproliferativas devidas a anormalidades clonais adquiridas das células-tronco do tecido hematopoiético. Nessas condições, a medula óssea é substituída por células linfocíticas ou granulocíticas. As leucemias podem ter evolução aguda ou crônica, sendo que cada tipo apresenta características celulares distintas. São com frequência fatais, caso não sejam tratadas adequadamente. Contagens de leucócitos acima de 100.000 representam uma emergência médica, devido ao risco de infarto cerebral e hemorragia.

A utilização de psicofármacos em pacientes com leucemia deve ser feita com cautela, pois, devido à própria doença ou em consequência do tratamento quimioterápico, tais indivíduos encontram-se geralmente muito debilitados. Deve-se, portanto, levar em conta, no momento da prescrição, a existência de outros problemas físicos, como hipotensão, doenças cardíacas, renais e hepáticas.

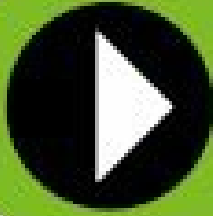
Os antidepressivos com efeitos anticolinérgicos, como os ADTs, apesar de não interagirem com os medicamentos quimioterápicos e com a morfologia celular, devem ser prescritos com cautela. Os IMAOs, por seu perfil farmacológico, são de difícil manejo nesses casos, principalmente pelas restrições alimentares em pacientes debilitados e pelo risco de efeitos colaterais graves, como hipotensão, insônia e crises hipertensivas. Deve-se, portanto, dar preferência aos antidepressivos ISRSs, devendo ser escolhidos os de meia-vida mais curta (todos, exceto a fluoxetina), o que facilita caso a retirada do medicamento seja necessária.

Os medicamentos estabilizadores do humor devem ser evitados, pois podem acarretar alteração na crase sanguínea. A carbamazepina está fortemente contraindicada nesses casos, devido ao risco de agranulocitose. O valproato de sódio vem sendo utilizado, com boa tolerabilidade e segurança, em alguns ensaios clínicos como possível antileucêmico, em associação com quimioterápicos para leucemia mieloide aguda e mielodisplasias. Foi descrito um possível efeito antiemético do AVP para os vômitos provocados pelos quimioterápicos. Salienta-se a importância do monitoramento frequente de hemograma e plaquetas com o uso do AVP e do valproato, devido ao risco de neutropenia. Já nas leucemias linfoblásticas agudas, a terapia de manutenção com os

anticonvulsivantes parece aumentar o *clearance* dos quimioterápicos utilizados no tratamento, diminuindo, assim, o efeito da quimioterapia e prejudicando o tratamento. A lamotrigina foi descrita como responsável por um caso de agranulocitose.

Quanto ao uso do carbonato de lítio em pacientes com leucemia, existem controvérsias na literatura, pois ele pode causar leucocitose. Algumas evidências iniciais relacionam esse efeito a uma estimulação das células malignas, podendo piorar a leucemia. Já outros referem que esse efeito é importante na regeneração da hematopoiese, aumentando a sobrevida dos pacientes. Portanto, quando necessário, o lítio deve ser o estabilizador do humor de escolha, exceto em leucemias monocíticas aguda ou crônica.

Os APTs que apresentam efeitos anticolinérgicos acentuados, como a clorpromazina e a levomepromazina, devem ser evitados, dando-se preferência ao haloperidol. Quanto aos APAs, não há relatos de contraindicação de risperidona; já a clozapina está formalmente contraindicada, devido ao risco de agranulocitose. A ocorrência de 1 caso de agranulocitose induzida por olanzapina, e a revisão de outros 11 casos publicados com semelhante intercorrência, já foram reportadas. Também há relato da ocorrência de 2 casos de neutropenia e 1 de agranulocitose com o uso de quetiapina. O zuclopentixol também foi reportado como responsável pela ocorrência de neutropenia e plaquetopenia.



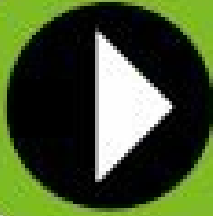
## LEUCOCITOSE

Leucocitose é o aumento de glóbulos brancos na corrente circulatória (mais de  $11.000/\text{mm}^3$ ) e, em geral, traduz a presença de um processo infeccioso, embora também possa indicar a existência de doença da medula óssea. Ela pode ocorrer, transitoriamente, por estresse físico e/ou emocional. Medicamentos que costumam levar à leucocitose incluem corticoides, lítio e agonistas  $\beta$ -adrenérgicos.

O uso do lítio pode provocar leucocitose benigna: aumento de neutrófilos sem alteração funcional. Raramente ultrapassa  $15.000/\text{mm}^3$ , e não há desvio à esquerda. É importante lembrar-se disso para evitar investigações desnecessárias. Em função desse efeito, o lítio tem sido usado em indivíduos com aids e em pacientes submetidos a transplante de medula, pois mobiliza as células CD34+ do sangue periférico. O lítio leva à liberação de fatores de crescimento hematopoiético e, assim, à proliferação de granulócitos. Embora não seja plenamente aceito, alguns autores sugerem que pode ser usado para a recuperação de neutropenia crônica, pós-quimioterapia ou radioterapia.

Deve-se atentar também ao fato de que pacientes que utilizam uma combinação de lítio e carbamazepina podem mascarar, mas não reverter, uma leucopenia causada pela carbamazepina, uma vez que o lítio eleva o número de leucócitos circulantes. Em pacientes que já apresentaram leucopenia no passado por ação da carbamazepina, deve-se evitar tal associação.

A SNM é um distúrbio raro caracterizado por hipertermia, elevação da creatinafosfoquinase, ECEs, instabilidade autonômica, alteração do nível de consciência e leucocitose, associados ao uso de APTs (haloperidol, fenotiazinas, etc.), clozapina e outros psicofármacos. Portanto, deve-se estar atento à ocorrência de leucocitose em pacientes em uso de APs. A leucocitose também pode ser um indício de miocardite, secundária à clozapina.

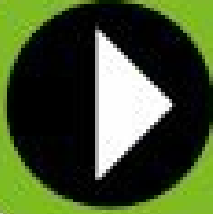


## LEUCOPENIA

Leucopenia, também denominada granulocitopenia, é a redução do número de leucócitos circulantes no sangue (menos de  $4.000/\text{mm}^3$ ). Indivíduos negros podem apresentar tal condição, sem caracterizar uma patologia. Sua causa mais frequente é a virose. A leucopenia induzida por medicamento é uma reação idiossincrática. Em geral, a medicação foi prescrita 1 a 2 semanas antes do surgimento da condição. Analgésicos, antitireoidianos, antibacterianos e anti-inflamatórios estão associados à indução de leucopenia. Após a interrupção da medicação, ocorre a normalização em 4 semanas.

Entre os psicofármacos, podem induzir leucopenia: clorpromazina, tioridazina, imipramina, mirtazapina, AVP, carbamazepina e diazepam. Até 30% dos pacientes em uso recente de carbamazepina podem apresentar leucopenia benigna. Neutropenia é a condição na qual existem menos de  $1.500/\text{mm}^3$  neutrófilos no hemograma. Cerca de 3% dos pacientes que usam clozapina podem desenvolver tal condição. Por sua vez, a carbamazepina apresenta um risco 6 a 7 vezes maior do que AVP de desencadear neutropenia.

A agranulocitose é uma neutropenia grave, com menos de  $500/\text{mm}^3$ . O medicamento mais associado a essa reação adversa grave é a clozapina, com ocorrência de 0,8%, com maior risco de acontecer no primeiro ano de uso do fármaco. Mulheres e pacientes mais velhos apresentam maior risco de desenvolver agranulocitose por clozapina. Leucopenia menor de  $2.000/\text{mm}^3$  e neutropenia menor de  $1.000/\text{mm}^3$  já indicam a interrupção da clozapina. Agranulocitose também foi relatada com clorpromazina (0,13%), clordiazepóxido, diazepam, midazolam, modafinila e mirtazapina.

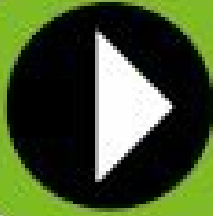


## LINFOMAS

Linfomas são tumores do sistema imune e compreendem os tumores de linfócitos e a doença de Hodgkin. Cerca de 40% são do tipo Hodgkin. Os linfomas têm origem nos linfonodos e nos tecidos linfoides dos órgãos parenquimatosos, como intestino, pulmão e pele. Com os tratamentos atualmente disponíveis, a sobrevida dos pacientes aumentou de modo significativo. Os linfomas de Hodgkin têm índice de 70% de cura. Fadiga é um sintoma comumente relatado em pacientes com linfoma, e há associação de sua intensidade com a presença de depressão e, em menor escala, com ansiedade.

Os psicofármacos que interferem na crase sanguínea devem ser evitados, como carbamazepina, AVP e clozapina, especialmente em pacientes que se submeteram a quimioterapia ou radioterapia. Indivíduos com leucogramas elevados (reação leucemoide) devem evitar o uso de lítio, pois ele pode piorar a leucocitose. Os BZDs não interferem na fisiopatologia dos linfomas.





## LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O LES é uma doença inflamatória crônica, com eventuais agudizações. De etiologia desconhecida, afeta múltiplos órgãos e sistemas, incluindo o SNC (média de 50% dos casos). É bem mais comum em mulheres (9:1), principalmente em negras, com pico entre 25 e 45 anos. A atividade da doença é quase sempre acompanhada de sintomas inespecíficos (fadiga, anorexia, perda ponderal, febre), e suas manifestações mais comuns são poliartralgias e poliartrite. As síndromes depressivas (10-39%) ansiosas (13-24%) e maníaca ou mista (3-4%) são comorbidades psiquiátricas frequentes. Os sintomas depressivos mais recorrentes são fadiga, fraqueza, alterações somáticas e alterações de sono. A depressão nesses pacientes é 4 vezes maior do que na população em geral.<sup>43</sup>

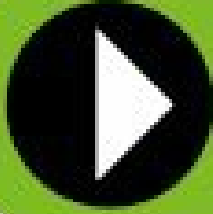
As manifestações neuropsiquiátricas do LES ocorrem em, no mínimo, 25% dos pacientes, variando, acentuadamente, desde quadros discretos até distúrbios graves, inclusive com psicose (até 8% dos casos), com aumento de risco de morte.<sup>43</sup> A psicose lúpica costuma ser significativa, cursando com delírios e alucinações, sobretudo auditivas. Há relatos de caso em que o primeiro episódio psicótico (inclusive de mania) foi a primeira manifestação neuropsiquiátrica de LES não previamente diagnosticado. As manifestações neuropsiquiátricas mais comuns são disfunção cognitiva (80%), cefaleia (54%) (incluindo enxaqueca) e, em menor proporção, convulsões, doença cerebrovascular, mielopatia e neuropatias. Elas estão presentes em mais de 50% dos casos antes do diagnóstico de LES. As disfunções cognitivas são mais prevalentes em pacientes que apresentam a síndrome antifosfolipídica. Em crianças e adolescentes, a manifestação neuropsiquiátrica mais comum é a cefaleia, seguida pelas síndromes psiquiátricas. As crianças podem desenvolver psicose (em especial com alucinações visuais) em 12 a 40% dos casos.

A etiologia dessas manifestações está associada a mecanismos vasculares, inflamatórios e imunológicos. Há mais de 20 autoanticorpos envolvidos no lúpus neuropsiquiátrico. O manejo das manifestações neuropsiquiátricas deverá ser sintomático, com preferência aos ISRSs (pela tolerabilidade e pelo perfil de interações medicamentosas) e APs em baixas doses (a maior experiência entre os atípicos é com risperidona).

A grande maioria dos pacientes portadores de LES em atividade está em uso de corticoides, que podem causar síndromes psiquiátricas em 3 a 10% dos casos. O risco é maior com doses acima de 40 mg/dia de prednisona ou equivalente. Muitas vezes, é difícil distinguir se a etiologia da manifestação psiquiátrica se deve ao LES ou à corticoterapia. Com altas doses de corticoides, o risco de psicose aumenta.

A abordagem mais adequada seria elevar os níveis de corticoides em um primeiro momento, em vez de diminuí-los. Caso a etiologia do quadro seja do LES, com esse aumento, as manifestações tenderiam a desaparecer. Se a apresentação se mantiver apesar do aumento dos níveis de corticoides, deve-se pensar nos sintomas como manifestações secundárias ao seu uso. Confirmada a etiologia farmacológica do quadro psiquiátrico no LES, a conduta deve ser sempre no sentido de diminuir ao máximo a dose de corticoide e, se necessário, utilizar algum psicofármaco.

Há muitos relatos de LES induzido por medicamentos que, em geral, aparece meses ou até anos após o início de seu uso. Os agentes mais comumente associados são a procainamida e a hidralazina. Já foi relatada a ocorrência de lúpus eritematoso cutâneo subagudo com o uso de fenitoína e bupropiona. Bloqueadores dos canais de sódio, tiazídicos, AINEs,  $\beta$ -bloqueadores, IECAs e diversos psicofármacos também podem induzir essa variante de lúpus. Na suspeita da ocorrência de algum tipo de indução lúpica, o medicamento deverá ser prontamente interrompido. Em geral, resolve-se em semanas ou meses.



## MENINGITE

Meningite é o acometimento das meninges por causa infecciosa (bactérias, fungos ou vírus) ou não infecciosa. Origens não infecciosas compreendem hemorragia subaracnoide, sarcoidose, neoplasia, etc. O quadro clínico e laboratorial varia em função da causa da meningite. Febre, cefaleia, letargia e rigidez de nuca são sinais/sintomas típicos. Confusão, irritabilidade, agitação, alterações da consciência, do sensório e de conduta podem estar presentes.

### ► ANTIPSICÓTICOS

Como são comuns alterações do nível de consciência (*delirium*), devem ser evitados os APs com perfil mais sedativo e anticolinérgico. Devido à maior suscetibilidade a convulsões, APs que diminuem o limiar convulsivo de modo mais pronunciado (p. ex., clozapina e clorpromazina) estão contraindicados. O AP de escolha é o haloperidol.

### ► ANTIDEPRESSIVOS

Durante a infecção aguda, deve-se protelar o uso de antidepressivos, especialmente aqueles que diminuem o limiar convulsivo (p. ex., maprotilina, bupropiona, clomipramina).

### ► ESTABILIZADORES DO HUMOR

O lítio pode tornar-se neurotóxico na vigência de uma meningite, devendo ser evitado. Anticonvulsivantes podem ser utilizados.

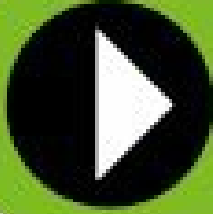
### ► BENZODIAZEPÍNICOS E INDUTORES DO SONO

Esses fármacos devem ser evitados, devido ao risco de precipitação ou piora de *delirium*.



## MIGRÂNEA

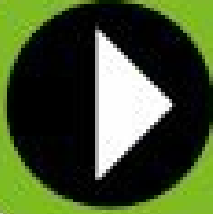
Ver *Cefaleias*.



## NEFROLITÍASE

A nefrolitíase (cálculo renal) é causada basicamente por 2 fenômenos: 1) supersaturação da urina por substâncias formadoras de cálculos, como cálcio, oxalato e ácido úrico; 2) acúmulo de fosfato de cálcio na papila renal com posterior formação de cálculo. A maioria dos cálculos renais contém cálcio. Os demais são cálculos de cristais de ácido úrico e, em menor frequência, cistina e xantina, entre outros. A nefrolitíase apresenta-se com diversos sintomas, desde dor, infecção, hematúria até sintomas referentes à obstrução aguda de vias urinárias. São achados comuns no exame da urina de 24 horas: hipercalciúria, hiperoxalúria, hiperuricosúria, baixos níveis de magnésio, sódio, citrato e baixo volume urinário.

O topiramato, por ser um inibidor da anidrase carbônica, pode aumentar o potencial para formação de cálculos renais, principalmente em populações de maior risco, como adultos jovens do sexo masculino e brancos, com história pessoal ou familiar positiva para litíase.



## NEOPLASIA

Ver também *Linfomas e Dor*.

Neoplasia significa literalmente neoformação. É uma massa anormal de tecido cujo crescimento excede o dos tecidos normais, não está sob o controle destes e persiste crescendo excessivamente. Mais comuns, nos homens, são as neoplasias do pulmão, da próstata, do reto e linfomas, e, nas mulheres, os tumores de mama, do útero e do pulmão. Os sintomas são variados e dependem da localização, do tipo e do tamanho do tumor. Podem causar efeitos sistêmicos chamados de síndromes paraneoplásicas, com anorexia, caquexia, manifestações cutâneas, renais e neurológicas – via mediadores bioquímicos, hormonais e imunológicos. Um exemplo é a encefalite límbica paraneoplásica, que costuma preceder o diagnóstico de câncer, e ocorre em 40% dos pacientes com câncer pulmonar de pequenas células e 20% com seminomas. Nela, são característicos: confusão progressiva, déficits de memória, depressão, alucinações visuais e auditivas, delírios e convulsões.

Quanto mais avançado o câncer, maior será a ocorrência de sintomas psiquiátricos. De forma geral, as comorbidades psiquiátricas são subtratadas em pacientes neoplásicos. As metástases cerebrais constituem as principais causas de disfunções neurológicas e psiquiátricas nos indivíduos com neoplasia. Sintomas e síndromes psiquiátricas podem surgir: alterações de memória de curta duração, déficits das funções executivas, depressão, mania, mudanças nos padrões prévios de comportamento, psicoses, demências, etc. As neoplasias intracranianas também podem provocar esses mesmos sintomas, sobretudo nas localizações frontais e temporais. Os tumores não cerebrais que geralmente produzem sintomas psiquiátricos são os de pâncreas, dos pulmões, de mama, orofaríngeos, gástricos e hematológicos.

Apesar de haver estudos sugerindo todos os tipos de associações (positivas, negativas e inexistentes), nos pacientes psiquiátricos, a incidência de câncer não parece ser maior do que na população em geral, exceto para situações de transtornos associados a substâncias. Entretanto, eles costumam apresentar mais metástases no momento do diagnóstico e submeterem-se menos a intervenções oncológicas, como cirurgias, radioterapia e quimioterapia. Esses fatores podem explicar a maior ocorrência de

mortalidade nesses casos.

O tratamento dos sintomas psiquiátricos depende, em grande parte, da efetividade do tratamento oncológico (cirúrgico, radioterápico ou quimioterápico), podendo, no entanto, ser sintomático (p. ex., antidepressivos nos pacientes deprimidos). É necessário diferenciar transtornos de adaptação (que podem ser manejados por um período curto com BZDs) de transtornos como TDM ou TAG, que estão sob outra perspectiva terapêutica. Dos pacientes com câncer avançado, 50% preencherão critérios para transtornos psiquiátricos.

Os transtornos do humor orgânicos com sintomas depressivos podem ser causados pelos tratamentos para o câncer e por problemas metabólicos, nutricionais, endócrinos e neurológicos associados. Um grande número de medicamentos prescritos para pacientes com câncer pode produzir sintomas de depressão. Os fármacos utilizados na quimioterapia que podem levar à depressão são: vincristina, vimblastina, procarbazona, 5-fluoracil, L-asparaginase, anfotericina B, metotrexato, interleucinas recombinantes e IFNs (em especial o IFN- $\alpha$ ). Os corticoides, como a prednisona e a dexametasona, amplamente utilizados no tratamento do câncer, podem provocar desde pequenas alterações no humor até quadros psicóticos ou transtornos graves do humor, sendo dose-dependentes e mais comuns nas primeiras semanas de uso. A reação neuropsiquiátrica mais comum à radioterapia cerebral é a fadiga, podendo estar associada a disfunções cognitivas (atenção e memória), alteração de temperamento e depressão de modo irreversível.

Pacientes com câncer podem apresentar-se deprimidos por uma série de razões. Em indivíduos neoplásicos, a depressão tem prevalência média de 25%, e a ansiedade, de 12%, primeiramente por motivos de natureza psicológica, como estresse emocional, perspectiva e medo da morte, mudanças nos papéis sociais e familiares e incapacitações, entre outros. O uso de BZDs por pouco tempo nesse momento pode ser útil. Os problemas físicos decorrentes da doença podem sugerir depressão, mas devem ser primeiramente descartados e, se estiverem presentes, tratados. As manifestações mais comuns são problemas metabólicos (cálcio, potássio e sódio), febre, anemia, deficiências vitamínicas – como folato ou B<sub>12</sub> –, alterações da tireoide, IR e insuficiência suprarrenal.

O reconhecimento do quadro de TDM em pacientes com câncer pode ser muito difícil. Quando a avaliação de depressão é feita em pessoas sem outros problemas médicos, a presença de sintomas físicos, como anorexia, diminuição de energia, insônia, perda de peso, lentificação e diminuição do interesse sexual, é, em geral, indicativa de depressão; contudo, isso é de pouca utilidade nesse diagnóstico diferencial no contexto

da oncologia. Nesses casos, os sintomas não somáticos são o foco: choro, tristeza, irritabilidade, desesperança, pessimismo, falta de reatividade, isolamento social, culpabilidade e diminuição do autocuidado. A indicação é focar na detecção de sintomas depressivos e no prejuízo associado, em vez de exigir a ocorrência da síndrome depressiva completa para instituir tratamento, ou seja, mais um diagnóstico dimensional do que categórico. Depressão e ansiedade não só afetam a qualidade de vida como comprometem o tratamento anticancerígeno. Além disso, estão associados a prolongamento no tempo de hospitalização e influenciam negativamente no prognóstico.

Câncer pediátrico é raro (2% de todas as neoplasias), mas é a causa principal de morte por doença nessa faixa etária. Os tipos mais comuns são as leucemias (28%) (em especial a leucemia linfocítica aguda –  $\frac{3}{4}$ ) e os tumores de SNC (18%). A quimioterapia dura em média 2 a 3 anos nesse contexto. Estresse psicológico, dificuldade de adaptação, sequelas neurocognitivas e transtornos psiquiátricos (depressão e ansiedade) são frequentes. Transtornos psiquiátricos incompletos devem ser tratados nesse contexto. Os ISRSs são as medicações mais comumente empregadas em tais casos. Intervenções não medicamentosas devem ser empregadas, como TCC, incluindo distração e relaxamento.

### ► ANTIDEPRESSIVOS

Podem ser usados desde que o paciente não tenha nenhuma doença física que os contraindique. Os mais recomendados são aqueles com pouco efeito anticolinérgico, adrenérgico e histaminérgico, como os ISRSs e os IRSNs.<sup>44</sup>

Há ECRs de medicamentos antidepressivos em pacientes com câncer utilizando citalopram, mianserina, amitriptilina, venlafaxina, fluoxetina e paroxetina.<sup>44</sup> Os ISRSs estão indicados a pacientes com câncer, embora possam agravar a anorexia. A náusea, um efeito adverso bastante comum desses agentes, pode ser pouco tolerada nos pacientes com câncer com envolvimento gastrointestinal ou que já estejam nauseados devido à quimioterapia. O citalopram apresenta um perfil bem mais favorável de interações. Por seus efeitos anticolinérgicos, os ADTs podem agravar a mucosite secundária a radio/quimioterapia, piorar a constipação dos opioides ou potencializar a confusão em pacientes debilitados com câncer. Contudo, eles podem ser uma indicação, pela melhora no sono e na dor associados. Há relatos de neutropenia por ADTs, mianserina e mirtazapina.

De particular importância é a interação com o tamoxifeno, usado por pacientes com câncer de mama. O citocromo P450 2D6 (CYP2D6) metaboliza os ISRSs e também o tamoxifeno para formas mais ativas. Assim, o uso concomitante desses fármacos



poderia reduzir a efetividade do tamoxifeno na prevenção da recorrência do câncer de mama. Desaconselha-se o uso de fluoxetina, paroxetina, sertralina, bupropiona, duloxetina, moclobemida e atomoxetina, bem como de outros inibidores da CYP2D6, em pacientes que recebem tamoxifeno. Sintomas vasomotores são comuns com o uso do tamoxifeno e respondem à acupuntura e à venlafaxina. O tamoxifeno pode prejudicar a memória verbal, porém isso não aumenta o risco de desenvolver depressão.

Ensaio aberto com o uso de mirtazapina têm demonstrado bons resultados em pacientes oncológicos, com melhora de anorexia, ansiedade, caquexia, capacidade funcional, insônia, náuseas e sintomas depressivos. Em situações de prurido paraneoplásico, paroxetina, sertralina, fluoxetina e mirtazapina mostraram-se úteis.

Os IMAOs devem ser evitados em pacientes com câncer, devido à necessidade de restrições de dieta e à possibilidade de interações medicamentosas com um grande número de fármacos. A procarbazina, um quimioterápico utilizado na doença de Hodgkin, tem um pequeno efeito IMAO, sendo contraindicada, nesse caso, a utilização de ADTs, devido a uma provável interação farmacológica.

## ► ANTIPSICÓTICOS

Sugere-se optar por aqueles de alta potência, principalmente pelo menor risco de hipotensão em pacientes debilitados. Se for necessário um medicamento de baixa potência (para maior sedação ou melhor perfil de ECEs), preferir a clorpromazina, que parece ter menos efeitos cardíacos que outros APTs de baixa potência. O haloperidol pode auxiliar no manejo de náuseas e vômito no contexto de neoplasias.

Como um terço dos tumores malignos de mama é prolactino-dependente e pode elevar os níveis de prolactina, devem-se evitar medicamentos que elevem seus níveis, como as fenotiazinas e, mais raramente, alguns ADTs. Caso seja necessário o uso de algum desses psicofármacos, os níveis de prolactina devem ser controlados. Tumores de endométrio e hipófise também são sensíveis à prolactina. Paliperidona, ziprasidona, aripiprazol e, mais claramente, risperidona podem estar associados à neoplasia de hipófise. A clozapina, por ser potencialmente mielotóxica, deve ser usada com cuidado em pacientes submetidos a quimioterapia.

## ► ESTABILIZADORES DO HUMOR

O lítio deve ser estritamente monitorado, sobretudo pelo risco de desidratação e de complicações renais. Em pacientes com tumores linfáticos ou leucemias (em especial a aguda ou crônica monocítica), pode aumentar ainda mais o número de leucócitos, devendo ser evitado. Entretanto, há alguns estudos que sustentam um efeito

neuroprotetor desse medicamento em casos de câncer.

O AVP e a carbamazepina devem ser evitados ou usados com cuidado, devido ao risco de efeitos indesejados na crase sanguínea (como agranulocitose) e de interações medicamentosas, principalmente em pacientes que se submeterão ou se submeteram a radioterapia ou quimioterapia. Embora grande parte das informações sobre as consequências clínicas das interações entre anticonvulsivantes e agentes antineoplásicos seja baseada em estudos e séries de caso, um corpo crescente de evidências tem demonstrado que a indução enzimática provocada pelos anticonvulsivantes exerce influência na efetividade dos antineoplásicos. Dessa forma, recomenda-se, quando possível, o uso de anticonvulsivantes que não provoquem indução enzimática, como a lamotrigina. Evidências iniciais sugerem que o AVP teria um papel anticancerígeno em leucemia mieloide aguda e síndromes mielodisplásicas.

### ► BENZODIAZEPÍNICOS

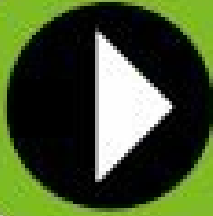
Deve-se dar preferência a medicamentos de curta ação no tratamento da insônia, comum nesses pacientes. Medicamentos de meia-vida intermediária ou longa podem ser usados no tratamento de ansiedade, sem perder de vista o risco de um efeito cumulativo. Alprazolam (0,5 mg 3 vezes/dia, até 3 mg/dia) mostrou evidência em casos de TAG em oncologia. Contudo, quando possível, a diretriz é evitar o uso de BZDs. Técnicas de TCC mostraram-se úteis na diminuição da morbidade psiquiátrica em pacientes com câncer.<sup>44</sup>

### ► PSICOESTIMULANTES

Ser for tolerado, o metilfenidato (10-50 mg/dia, em 2-3 tomadas/dia) e a dextroanfetamina podem ser empregados no alívio da fadiga relacionada ao câncer, com início de ação em 2 a 5 dias, e o modafinil (200-400 mg/dia) também mostrou melhora da fadiga severa (mas não na fadiga leve ou moderada nem na depressão) no contexto oncológico. As potenciais causas clínicas de fadiga sempre devem ser sistematicamente investigadas.

### ► OUTRAS MEDICAÇÕES

Em casos de disfunção cognitiva em pacientes com tumor cerebral ou em câncer de mama seguido de quimioterapia, o donepezil (5-10 mg/dia) mostrou benefício modesto. A bupropiona também pode ser uma alternativa nos casos de fadiga.



## NEUROPATIAS

As neuropatias consistem em um grupo heterogêneo de doenças, de origem central ou periférica, com prevalência na população em geral em torno de 8%. Boa parcela desses pacientes apresenta baixa resposta terapêutica. Exemplos de neuropatia central são infarto cerebral/cerebelar e EM, neuropatia por Parkinson ou lesão medular (inclusive por trauma). Dos pacientes pós-infarto encefálico, 8% apresentarão dor neuropática, e, daqueles que tiveram trauma medular, entre 60 e 70% referirão esse tipo de dor. Entre as neuropatias periféricas, as mononeuropatias comuns são, em geral, de origem compressiva; as mononeuropatias múltiplas podem ser secundárias a vasculopatias, doenças infiltrativas, radiação, membro fantasma ou outras causas. Já as polineuropatias (com padrão em geral simétrico e distal) incluem causas tóxicas, metabólicas, hereditárias, paraneoplásicas, inflamatórias, infecciosas, entre outras. Como há lesão nervosa subjacente, os principais sintomas são alterações de sensibilidade, dor e envolvimento motor. Entre as neuropatias, uma das mais comuns é a diabética – uma complicação incapacitante comum do diabetes que resulta em um elevado índice de morbidade e em redução da qualidade de vida. Pacientes com dor neuropática periférica apresentam prevalência atual comórbida de transtornos de ansiedade de 20% e de transtornos do humor ao redor de 30%.

Das neuropatias diabéticas, a forma mais comum é a polineuropatia distal simétrica. A redução da percepção sensitiva pode resultar em úlceras pós-neuropáticas. Com frequência, ocorrem dormência, sensação de formigamento, queimação, câibras e/ou dor penetrante. A dor e o desconforto podem ser muito incapacitantes e, em geral, agravam-se à noite. Essa dor associada à neuropatia raramente responde a analgésicos simples. As duas classes medicamentosas com maior efetividade em neuropatias são os anticonvulsivantes e os antidepressivos. Há evidências consistentes de eficácia de carbamazepina, gabapentina, pregabalina, amitriptilina, imipramina, duloxetine e venlafaxina no manejo das neuropatias. Topiramato, fenitoína, oxcarbazepina, lamotrigina e AVP apresentam evidências parciais nesse contexto. Em geral, os sintomas cronificam-se, e, nesse sentido, as neuropatias são tratadas como patologias responsáveis por dor crônica. As doses empregadas dos tricíclicos costumam ser menores do que as de antidepressivos, porém, em algumas situações envolvendo dor, a

resposta surge somente com dosagens maiores. Já os anticonvulsivantes necessitam de doses semelhantes às aquelas empregadas em síndromes convulsivas.

A neuropatia periférica distal dolorosa ocorre em até 25% dos casos de diabetes. Em dezembro de 2004, a pregabalina foi o primeiro fármaco aprovado pela FDA para o tratamento dessa condição. Posteriormente, a duloxetina recebeu essa aprovação. Gabapentina, venlafaxina e paroxetina também demonstraram utilidade no tratamento da neuropatia diabética.

Outra neuropatia comum é a polineuropatia alcoólica, que se caracteriza por fraqueza progressiva e cansaço muscular. Em geral, o cansaço e a fraqueza são bilaterais, envolvendo mais os membros inferiores que os superiores e, sobretudo, as extremidades distais. A hiperpatia (uma resposta subjetiva exagerada à estimulação) é característica dessa condição. A lesão primária é a desmielinização segmentada dos nervos periféricos. O tratamento inclui interrupção do consumo alcoólico, administração de tiamina 100 mg/dia (IV ou IM, na primeira dose), outras vitaminas do complexo B, dieta adequada, repouso, terapia física e tratamento da dor e das demais sequelas causadas pelo consumo de álcool.

Dos pacientes que apresentaram herpes-zóster, cerca de 20% irão desenvolver a NPH dolorosa, que ocorre em 50% dos pacientes com mais de 65 anos e com maior frequência em indivíduos com diabetes, câncer ou imunossupressão. A pregabalina (150-300 mg/dia) e a gabapentina (1.200-3.600 mg/dia) foram aprovadas pela FDA para o tratamento dessa nevralgia. A carbamazepina e os tricíclicos (em especial a amitriptilina) também são alternativas.

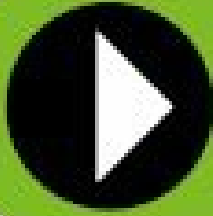
Neuropatia dolorosa pós-amputação (ou dor no membro fantasma) ocorre em 50 a 80% dos pacientes no primeiro ano após a amputação. Dor fantasma também é comum após mastectomia. Amitriptilina, gabapentina e carbamazepina são a primeira linha de tratamento, porém com respostas de no máximo 30 a 40%.

A lamotrigina mostrou-se promissora no tratamento da neuropatia periférica por HIV e na dor central pós-AVC. Amitriptilina e fluvoxamina já mostraram alguma evidência em dor central pós-AVC. A bupropiona também foi útil em algumas situações de dor neuropática. Em neuropatias por dor central e dor pós-trauma medular, a pregabalina mostrou-se útil. Na neuropatia por HIV e na síndrome de Guillain-Barré, a gabapentina apresentou evidências. Já em neuropatias induzidas por imunossupressão (incluindo quimioterapia), gabapentina, nortriptilina, venlafaxina e duloxetina são alternativas com efetividade.

As neuropatias não costumam responder bem aos opioides, exceto, em alguns casos, à

metadona, possivelmente por também apresentar algum efeito em receptores NMDA.

Ver *Dor*.

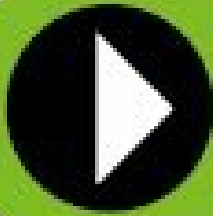


## NEURALGIA DO TRIGÊMEO

Assim como os demais nervos, o trigêmeo pode reagir a uma lesão ou agressão mecânica por meio de uma neuralgia. Entretanto, nele com frequência se observa uma variedade de neuralgias que se desenvolvem como afecção autônoma (aparentemente independente de qualquer etiologia detectável). A neuralgia do trigêmeo caracteriza-se por surgir na segunda metade da vida (em especial na sexta e sétima décadas de vida) e por uma discreta predominância em mulheres. Manifesta-se como uma dor severa, descontínua (paroxística), unilateral e de curta duração e costuma ter gatilho em movimentos da face como mastigação, fala ou estimulação da gengiva e dos lábios. O diagnóstico deve ser sempre no sentido de afastar lesões compressivas em algum ponto do nervo ou afecções das mandíbulas, dos dentes ou dos seios paranasais. Quando frequente e intensa, ela está mais associada a insônia, perda de peso, isolamento social, ansiedade, depressão e comportamento suicida.

Os psicofármacos têm papel importante no manejo dessa condição. Com aprovação pela FDA, a carbamazepina é o medicamento-padrão no tratamento da neuralgia do trigêmeo idiopática, com resposta positiva em 80% dos casos e NNT de 1,8.<sup>45</sup> Ela pode ser iniciada em doses baixas, como 200 mg/dia, e aumentada de modo gradual até que haja alívio da dor, geralmente com níveis em torno de 400 a 1.200 mg/dia. Com o decorrer dos anos de doença, a eficácia da medicação diminui. Outros anticonvulsivantes, como a fenitoína, o topiramato, a gabapentina e a pregabalina, também podem ser usados, isolados ou em associação entre si.<sup>45</sup> A oxcarbazepina, similar à carbamazepina, mas com menos efeitos adversos e menos interações medicamentosas, apresenta evidências consistentes no tratamento da neuralgia do trigêmeo. Os ADTs, como a amitriptilina (25-75 mg/dia), podem ser associados ou não a outros analgésicos em doses baixas (p. ex., baclofeno). Se esse esquema não for bem-sucedido, pode-se optar por doses mais altas. Quando as múltiplas opções farmacológicas para o controle da dor falham, restam ainda as alternativas neurocirúrgicas, percutâneas ou abertas.

*Ver Dor.*



## OBESIDADE

Ver também *Aumento do Apetite e Ganho de Peso* na seção “Efeitos colaterais e seu manejo”.

A OMS define obesidade como a ocorrência de IMC maior que 30 kg/m<sup>2</sup>; sobrepeso, como IMC maior que 25 kg/m<sup>2</sup>; e obesidade mórbida, como IMC acima de 40 kg/m<sup>2</sup>. Obesos apresentam de 22 a 58% mais morbidade psiquiátrica<sup>46</sup> (incluindo comportamentos do espectro suicida) que não obesos. Por sua vez, as taxas de obesidade e síndrome metabólica são 2 a 3 vezes mais frequentes em pacientes psiquiátricos (inclusive em crianças e adolescentes), e a maioria está subtratada para essas doenças. O profissional deve levar em conta que a obesidade, embora muito comum, é um problema grave por ser um fator de risco para diversas doenças, como diabetes, problemas cardiocirculatórios e ortopédicos, além de comprometer a qualidade de vida. É uma condição que precisa ser levada em conta, pois os psicofármacos, com muita frequência, podem agravá-la ainda mais. Além disso, podem ser necessários avaliação médica (endocrinológica) e auxílio de um nutrólogo/nutricionista para a reeducação alimentar. Como regra, deve-se recomendar a prática de atividade física regular.

É importante considerar se o paciente está em uso de corticoides, insulina, derivados das sulfonilureias e agentes antineoplásicos (câncer de mama), entre outras medicações, pois podem levar a aumento de peso.

Na prescrição de psicofármacos, considerar aspectos relacionados à farmacocinética dos medicamentos administrados, que pode sofrer alterações em obesos, pois os níveis séricos podem ser alterados devido à grande massa adiposa.

Os psicofármacos apresentam diferentes efeitos no apetite e no peso.<sup>47</sup>

### ► ANTIDEPRESSIVOS

Vários antidepressivos estimulam o apetite e/ou provocam aumento do peso. Entre os que apresentam esse efeito estão os ADTs, sobretudo as aminas terciárias (amitriptilina, imipramina e a clomipramina). A mirtazapina pode aumentar o apetite em

17%, com significativo ganho de peso. Os IMAOs também estão associados a aumento de peso, mas em menor grau que os ADTs.

Entre os antidepressivos associados a redução de apetite e perda de peso, pelo menos em curto prazo, estão fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, bupropiona e venlafaxina. Em algumas situações, os ISRSs podem diminuir o peso no início do tratamento, mas aumentá-lo em longo prazo. A fluoxetina costuma manter a diminuição do peso por 5 meses. O medicamento dessa classe mais associado a aumento de peso (25% dos casos) é a paroxetina e, e em menor intensidade, o citalopram/escitalopram. Os ISRSs não são indicados como agentes específicos antiobesidade, sendo úteis em situações comórbidas (p. ex., depressão, transtorno da compulsão alimentar).

### ► ESTABILIZADORES DO HUMOR

O lítio pode causar aumento de peso (até 10 kg em 6 a 10 anos), sendo sugerido um efeito *insulina-like* no metabolismo dos carboidratos, o que pode resultar em hipoglicemia relativa, possivelmente levando a aumento de apetite e peso. Alguns poucos pacientes apresentam diminuição rápida de peso com a descontinuação do lítio por estarem edemaciados. O ganho de peso é maior em indivíduos já acima do peso ou com polidipsia, possivelmente pela ingestão de líquidos calóricos, cuja ingestão deve ser evitada. Nesses casos, podem ser considerados o uso da carbamazepina como estabilizador do humor ou a associação com o topiramato, se o sintoma for de difícil controle com a dieta.

Entre os anticonvulsivantes, o AVP e, em menor intensidade, a carbamazepina induzem aumento de peso. Quanto aos anticonvulsivantes mais recentes, lamotrigina, topiramato e zonisamida podem reduzir o apetite e o peso; já oxcarbazepina, gabapentina e, em maior grau, pregabalina podem aumentá-los. O topiramato como adjuvante tem se mostrado eficaz no tratamento da obesidade e como promotor na redução do peso (33-55% dos casos).

### ► ANTIPSICÓTICOS

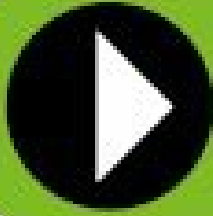
Entre os APs, tioridazina (substância que, entre os APTs, causa maior aumento de peso), clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, risperidona, sertindol, quetiapina e, em maior grau, olanzapina e clozapina podem causar aumento do apetite e do peso. Havendo aumento de peso, pode-se associar um antagonista  $H_2$ , como a cimetidina, que reduziu o peso em pacientes obesos, ou associar a nizatidina (300 mg 2 vezes ao dia), que pode reduzir o ganho de peso em pacientes com esquizofrenia que estavam recebendo olanzapina, bem como metformina (500 mg 3 vezes ao dia). Ao haloperidol foi atribuído menor risco de aumentar o peso em relação aos medicamentos



anteriormente citados. Não foi verificado aumento de peso com o uso de ziprasidona, aripiprazol, molindona e pimozida.

### ► OUTRAS MEDICAÇÕES

As medicações mais utilizadas para o tratamento da obesidade são as anfetaminas, geralmente contraindicadas a pacientes com transtornos mentais, em particular psicóticos, com transtornos ansiosos e bipolares, devido ao risco de agravamento do quadro psiquiátrico. Também têm sido usados o orlistate e a sibutramina. Outras medicações e associações de medicações que se têm mostrado benéficas na redução de peso de pacientes obesos são a lorcaserina (agonista do receptor 5-HT<sub>2C</sub>), a combinação do topiramato com a fentermina (anfetamina) e a combinação da naltrexona ou da zonisamida com a bupropiona.<sup>48</sup>



## PARKINSON (DOENÇA DE)

A DP é um distúrbio degenerativo crônico e progressivo do SNC que acomete principalmente o sistema motor. A prevalência geral da DP é de 0,3%, sendo que sua incidência aumenta com o avanço da idade. As manifestações motoras são decorrentes da degeneração progressiva e irreversível de neurônios da substância negra, a qual resulta em diminuição da produção de dopamina, o que acarreta alterações funcionais nos núcleos da base. Além disso, manifestações não motoras, como distúrbios cognitivos, psiquiátricos e autonômicos, também podem ocorrer. A tríade clássica que caracteriza a DP compreende tremor, rigidez e bradicinesia.

As manifestações neuropsiquiátricas são muito frequentes durante a evolução da doença e muitas vezes antecedem os sintomas motores. A depressão é o transtorno neuropsiquiátrico mais comum na DP, com prevalência em torno de 40%. Há evidências de que a depressão é mais comum e grave em pacientes com doença de instalação precoce e naqueles com a forma rígido-acinética da patologia. Outras manifestações psiquiátricas comuns são ansiedade, apatia, psicose, compulsões e demência. Os sintomas psicóticos, como alucinações auditivas, visuais e olfativas, comumente são resultado da exposição a medicação dopaminérgica, ocorrendo em 30 a 45% das pessoas em tratamento para DP.

### ► ANTIPSICÓTICOS

Os APAs são os preferidos para tratamento dos sintomas psicóticos na DP. Entre eles, a clozapina é o agente mais estudado. Deve-se iniciar com 6,5 a 12,5 mg, com aumento gradual até doses de 25 a 75 mg. Apesar da eficácia, seu uso é limitado pela necessidade de hemogramas frequentes, em função do risco de agranulocitose. Apesar de menos eficaz que a clozapina, a quetiapina tem a vantagem de não demandar controle hematológico. Por isso, a quetiapina, em doses entre 25 e 50 mg, costuma ser a primeira escolha para tratamento de sintomas psicóticos na DP. Risperidona, olanzapina e aripiprazol são eficazes no tratamento dos sintomas psicóticos, mas podem provocar piora do parkinsonismo. Esses fármacos não são recomendados na DP. Os APPGs, como o haloperidol e a clorpromazina, são contraindicados na DP, pois podem piorar os sintomas motores por meio do bloqueio de receptores  $D_2$  estriatais. No tratamento de

sintomas psicóticos relacionados ao tratamento antiparkinsoniano, as doses de APs empregadas costumam ser muito menores que as indicadas em transtornos psicóticos primários. Os APs não estão indicados no tratamento de sintomas neurocognitivos da DP.

### ► ANTIDEPRESSIVOS

Não há evidências suficientes para destacar os antidepressivos mais adequados para tratamento de sintomas depressivos comuns na DP. Os ISRSs (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram) são os agentes mais utilizados. Há relatos de caso isolados de ECEs relacionados ao uso de ISRSs, mas estes não são suficientes para restringir o uso dessa classe de fármacos. Os ADTs apresentam perfil de efeitos colaterais que podem ser indesejáveis nessa população, especialmente em função do efeito anticolinérgico, associado a sintomas cognitivos, confusão e hipotensão postural. Dentro dessa classe, a nortriptilina tem menos efeitos colaterais e tem eficácia demonstrada em ECR. Trazodona também pode ser utilizada. Os IMAOs em geral e a tranilcipromina (um IMAO irreversível), em especial, devem ser evitados pela potencial interação com L-dopa e selegilina. Ao introduzir um antidepressivo, especialmente ISRS e IMAO, em um paciente que está em uso de selegilina, deve-se considerar o risco, ainda que remoto, de desencadeamento de síndrome serotoninérgica. Deve-se evitar a amoxapina, pois é um potente bloqueador dos receptores dopaminérgicos e pode piorar os distúrbios de movimento.

### ► ESTABILIZADORES DO HUMOR

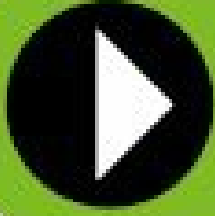
Não há evidências que indiquem ou contraindiquem estabilizadores do humor e anticonvulsivantes específicos. Todos eles, entretanto, podem causar ou piorar o tremor.

### ► BENZODIAZEPÍNICOS

Os BZDs são eficazes no controle de sintomas ansiosos, mas devem ser usados com cautela em função do potencial para piora dos sintomas cognitivos.

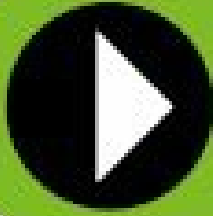
### ► OUTROS PSICOFÁRMACOS

Metilfenidato e modafinil foram eficazes no tratamento da fadiga na DP em pequenos ECRs.



## PROLACTINOMA

*Ver Tumor de Hipófise.*



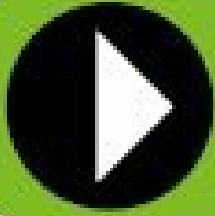
## PSORÍASE

Psoríase é uma doença bastante comum que afeta 1 a 2% da população; frequentemente tem origem familiar e gravidade variável. Na sua forma clássica, caracteriza-se por grandes placas eritematosas e descamantes, que costumam ser observadas nas superfícies cutâneas extensoras dorsais. Uma placa típica tem de 4 a 5 cm de diâmetro e é nitidamente demarcada em suas bordas; apresenta uma superfície de escamas prateadas, as quais, ao se destacarem, expõem focos hemorrágicos em ponta de alfinete que mancham a superfície eritematosa brilhante.

Pacientes com psoríase podem ter a primeira manifestação cutânea ao usar lítio ou uma exacerbação dessa doença com agravamento de um quadro preexistente, o que é mais comum.<sup>49</sup> Quanto ao tratamento, se a reação for grave, o lítio deve ser interrompido. Se não o for, pode ser mantido junto a uma terapêutica convencional para psoríase. Em quaisquer dos casos, recomenda-se uma avaliação por dermatologista.

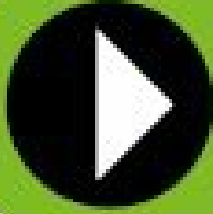
Existem relatos de caso de psoríase induzida por fluoxetina após 6 a 12 meses de seu uso. Quanto aos anticonvulsivantes, há na literatura relato de erupções do tipo psoriásicas decorrentes do uso de AVP e carbamazepina.

Sabe-se que pacientes com psoríase podem apresentar significativo comprometimento psicológico e social e que eventos estressores podem agravar o quadro. Assim, tem sido sugerida uma abordagem multidisciplinar visando o manejo dos sintomas da psoríase e do estresse psicológico associado.



## RETOCOLITE ULCERATIVA

*Ver Doença Inflamatória Intestinal.*

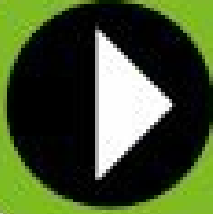


## SÍNDROME DA FADIGA CRÔNICA

A SFC é caracterizada por intensa fadiga, com sensação de exaustão e dificuldade em realizar atividades físicas e/ou intelectuais, com duração de 6 meses ou mais. O cansaço ocorre mesmo após uma noite de sono adequada. A fadiga pode ser intensa a ponto de reduzir em 50% a realização das atividades diárias e apresenta-se mais intensa no fim do dia. Artralgias (não flogísticas), odinofagia, dor muscular, adenopatias dolorosas axilares ou cervicais, cefaleia, ansiedade, depressão, déficits de concentração e memória, alterações do sono e, frequentemente, fraqueza acompanham o quadro clínico.

De etiologia indefinida, o diagnóstico é clínico, sendo feito por exclusão. Alterações do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal estão relacionadas à SFC. Ocorre 2 a 3 vezes mais em mulheres, com início entre 20 e 40 anos (mas há casos desde a infância). O curso dessa doença é flutuante. Entre 60 e 70% dos pacientes com SFC apresentam transtornos psiquiátricos, em especial TDM (15-40%) e ansiedade (20%).

Não há tratamento curativo para a SFC. As intervenções efetivas, baseadas em evidências, são implementação de exercício físico gradual e TCC, com resposta de 40 a 50% quando as duas intervenções são aplicadas concomitantemente. Tratamentos farmacológicos não apresentam boas taxas de resposta. Há tentativas com medicações imunomoduladoras (antirretrovirais) e corticoides, com evidências fracas de eficácia. Metilfenidato, melatonina, citalopram e galantamina não foram efetivos.



## SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

A aids resulta da infecção pelo HIV, comprometendo o sistema imune e predispondo o indivíduo a infecções oportunistas. Pacientes com HIV/aids têm maior prevalência de transtornos neuropsiquiátricos se comparados à população em geral. Transtornos do humor, ansiedade, TUS e distúrbios cognitivos estão entre os mais comuns. Entre pacientes hospitalizados, são frequentes os quadros demenciais, *delirium* e mania. Sintomas neuropsiquiátricos associados ao HIV podem ser relacionados à infecção pelo vírus, às complicações da aids, a transtornos psiquiátricos prévios à infecção e aos efeitos colaterais do tratamento. A prevalência das complicações neuropsiquiátricas associadas ao HIV aumenta à medida que terapias mais efetivas permitem maior sobrevida aos pacientes. Ideação e tentativa de suicídio são comuns nesses pacientes.

O uso de psicofármacos em pacientes com HIV/aids deve levar em consideração que muitos deles estão com o SNC comprometido, com o metabolismo hepático alterado e, muitas vezes, em uso de diversos medicamentos. Os fármacos usados no tratamento do HIV e de suas complicações comumente têm sintomas psiquiátricos como efeitos colaterais adversos. Por exemplo, sintomas depressivos e ansiosos são associados ao uso de antirretrovirais; o efavirenz pode precipitar quadros psicóticos.

### ► ANTIPSICÓTICOS

Quando indicados, deve-se dar preferência aos APSGs, visto que os ECEs, mais relacionados aos APPGs, são mais frequentes e expressivos nos portadores de HIV/aids. A risperidona, em doses baixas (dose média 3 mg/dia) e por curto período (em torno de 6 semanas), é um dos medicamentos de escolha. Existem diversos APs com potencial benefício, porém é recomendado atenção ao perfil farmacocinético desses medicamentos e à possível interação com outros fármacos em uso. Por exemplo, o inibidor de protease, ritonavir, pode interferir na farmacocinética da olanzapina, e os pacientes que recebem essa combinação podem necessitar de doses maiores de olanzapina para atingir os efeitos terapêuticos necessários. Há suspeita de que o uso concomitante de ritonavir e indinavir possa aumentar a incidência de ECEs. Recentemente, uma série de casos relatou eficácia da ziprasidona na mania secundária



ao HIV. A clozapina demonstrou eficácia e tolerabilidade em pacientes com HIV. Entretanto, deve ser usada com cautela, em função do risco de agranulocitose.

### ► ANTIDEPRESSIVOS

A maior parte dos estudos que avaliaram eficácia e tolerabilidade de antidepressivos no HIV é aberta e não controlada. A imipramina demonstrou, em ECRs, eficácia no tratamento da depressão nessa população. Os ADTs têm seu uso limitado em função dos efeitos colaterais anticolinérgicos e anti-histamínicos. Os ISRSs, por serem eficazes e com poucos efeitos adversos, configuram a primeira linha de tratamento da depressão no HIV. Entre eles, a fluoxetina é o fármaco mais estudado. Também estão disponíveis estudos com paroxetina, citalopram e escitalopram. Mirtazapina, nefazodona, venlafaxina e bupropiona também podem ser úteis.

A trazodona, em baixas doses, pode ser utilizada no tratamento da insônia. Para quadros de ansiedade, a bupiriona, um agonista da serotonina e agente ansiolítico não BZD, pode ser considerada uma opção ao uso de BZDs. Algumas evidências sugerem uma maior vulnerabilidade dos pacientes HIV-positivos em desenvolver confusão mental secundária aos efeitos dopaminérgicos da bupiriona. Sugere-se, desse modo, usá-la em pacientes assintomáticos ou com a doença ainda limitada.

### ► ESTABILIZADORES DO HUMOR

O lítio, por suas propriedades neuroprotetoras, tem sido estudado como possível opção terapêutica para os transtornos neurocognitivos associados ao HIV. Devido ao risco de desidratação, recomenda-se monitoramento cauteloso dos níveis séricos.

A carbamazepina induz a metabolização dos antirretrovirais por meio da indução enzimática do CYP450 3A4, podendo diminuir a eficácia do esquema antirretroviral. Além disso, a carbamazepina tem sua metabolização inibida pelo ritonavir, e essa combinação pode tornar seus níveis tóxicos. O AVP deve ser utilizado com cautela, devido ao potencial hepatotóxico; seu nível pode ser reduzido pelos inibidores da protease. Não há evidências de que o divalproato de sódio ocasione aumento da carga viral, como sugeriram alguns achados preliminares.

A lamotrigina demonstrou, em um ECR, ser eficaz para o tratamento da dor neuropática induzida pelo HIV. O uso concomitante com lopinavir/ritonavir diminui o nível sérico da lamotrigina, sendo necessário ajuste de dose nesse caso. Anticonvulsivantes como a gabapentina, o topiramato e a tiagabina não têm efeito no citocromo P450, configurando-se boas alternativas nessa população.

## ► BENZODIAZEPÍNICOS

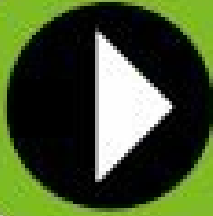
Quando indicados, deve-se dar preferência aos BZDs de curta ação (lorazepam, alprazolam). O uso deve ser preferentemente restrito a períodos breves, devido aos riscos de habituação, tolerância e abuso. Em pacientes HIV-positivos e com síndrome cerebral orgânica, cuja função respiratória possa estar comprometida, o uso de BZDs deve ser cauteloso. Há, nesses indivíduos, maior risco de ocorrência de amnésia, confusão mental e reações paradoxais.

## ► INDUTORES DO SONO

O zolpidem é uma alternativa aos BZDs no tratamento da insônia.

## ► OUTROS PSICOFÁRMACOS

Estudos abertos e controlados sugerem a utilidade dos psicoestimulantes, como metilfenidato e modafinila, no tratamento de humor deprimido, fadiga e déficits cognitivos. Entretanto, o potencial de abuso desses fármacos limita sua utilização, especialmente naqueles pacientes com história de abuso de substâncias.



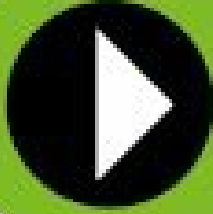
## SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS

A síndrome das pernas inquietas se caracteriza pela presença concomitante de componentes de transtornos do sono e transtornos do movimento. O paciente tem uma necessidade irresistível e intensa de movimentar as pernas. Em geral, os sintomas são exclusivamente noturnos ou pioram à noite, interferindo na capacidade de adormecer. Pode haver sensação de parestesia, queimação ou dor, em geral na região entre o tornozelo e o joelho. A sensação é aliviada com a movimentação da parte corporal afetada. O diagnóstico é exclusivamente clínico. A prevalência é de 6 a 12%, sendo 2 vezes mais frequente em mulheres. Em um terço dos casos, a síndrome é secundária a outras condições (p. ex., neuropatias). São fatores de risco: uso de cafeína, uso de álcool, anemia, IR, idade acima de 50 anos, peso elevado, gravidez, fibromialgia, neuropatia periférica e doação frequente de sangue.

A prevalência de transtornos psiquiátricos está aumentada em 1,5 a 2 vezes nesses pacientes. Há associação significativa com demência, TDAH, TEPT, TP e TAG. Em indivíduos deprimidos, há comorbidade em 10% dos casos. Pacientes com esquizofrenia em tratamento têm 2 vezes mais risco de apresentar essa condição. Metoclopramida, anti-histamínicos, antidepressivos, APs e abstinência de opioides podem precipitar a síndrome. Há relatos de indução por amitriptilina, fluoxetina, citalopram, paroxetina, sertralina, escitalopram, venlafaxina, mirtazapina, mianserina, haloperidol, pimozida, risperidona, olanzapina, quetiapina, clozapina, topiramato e lítio. A mirtazapina e a mianserina são mais associadas à síndrome das pernas inquietas que os ISRSs. A mirtazapina pode promovê-la em até 30% dos pacientes, e os ISRSs e os IRSNs, em 5%. A bupropiona parece diminuir seus sintomas, e a trazodona, a reboxetina e a nortriptilina parecem ser neutras. O zolpidem (5-10 mg/dia) e a zopiclona (3,25-7,5 mg/dia) podem ter utilidade nessa síndrome em casos leves, porém para uso em curto prazo.

O tratamento não farmacológico consiste em higiene do sono e evitação de cafeína, álcool e nicotina. O fármaco de primeira escolha no tratamento da síndrome é o pramipexol (0,125-1 mg/dia). Também podem ser usados o clonazepam, a levodopa, a bromocriptina, a pergolida e a gabapentina (entre 900 e 2.700 mg/dia, 1 vez ao dia, 2 horas antes do início habitual dos sintomas; alternativamente, pode ser administrada 2

vezes ao dia, com 66% da dose à noite). Outras possíveis alternativas são o AVP, a carbamazepina e a pregabalina. Em casos refratários, podem ser usados oxicodona (5-20 mg/dia, em tomada única, 2 horas antes dos sintomas); tramadol, 100 a 400 mg/dia; ou metadona, 5 a 40 mg/dia. Reposição de ferro também é indicada naqueles pacientes com deficiência desse nutriente.



## SÍNDROME DE CUSHING

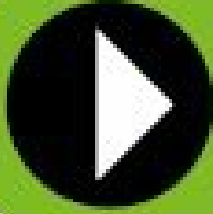
A SC é consequência do excesso de corticoides no organismo. Geralmente, é causada pelo uso prolongado de glicocorticoides, mas também pode ocorrer por produção excessiva no córtex suprarrenal. Nos casos de produção excessiva, a causa mais comum é a doença de Cushing, caracterizada por hipersecreção de ACTH pela hipófise devido à presença de um adenoma benigno. Outras causas endógenas são tumores suprarrenais e tumores produtores de ACTH em outras localizações (p. ex., pulmão). Os principais sintomas são obesidade central, face em lua cheia, perda muscular, afinamento da pele, hirsutismo, fragilidade nos capilares, desenvolvimento de estrias de cor púrpura, alterações menstruais e sintomas psiquiátricos. Estes podem variar desde dificuldades de concentração até aumento da labilidade emocional ou até psicose franca. Os pacientes com Cushing também podem desenvolver osteoporose, hipertensão, dificuldades de cicatrização e hiperglicemia.

O processo diagnóstico pode ser iniciado por meio do teste de supressão do cortisol pela dexametasona. Medicamentos anticonvulsivantes podem gerar falsos positivos no teste por acelerar o metabolismo da dexametasona. O uso de ACOs também pode causar falsos positivos. Pacientes com supressão anormal devem seguir investigação com dosagem de cortisol livre e creatinina na urina de 24h. A carbamazepina pode causar falsa elevação do cortisol livre na urina. A dosagem de cortisol à meia-noite no soro e na saliva pode auxiliar no diagnóstico.

O transtorno depressivo pode causar hipercortisolismo em alguns pacientes, gerando quadro semelhante à SC, provavelmente por hiperativação hipotalâmica do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Há remissão completa do hipercortisolismo após tratamento da depressão. Nesses casos, a resposta do ACTH ao teste com CRH está diminuída.

Apesar de estar bem documentada a alta prevalência de depressão em pacientes com Cushing, não há um corpo significativo de ensaios clínicos com antidepressivos nessa condição. Aparentemente, há resposta pobre aos antidepressivos até que seja corrigida a elevação dos níveis cortisol. Os efeitos neuropsiquiátricos do uso exógeno de corticoides são mais responsivos à redução de dose ou ao uso de APAs.<sup>50</sup> Um estudo

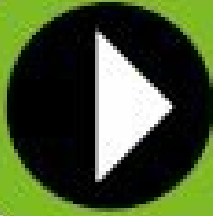
demonstrou inibição do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal pela quetiapina em terapia combinada com escitalopram.<sup>51</sup>



## SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

A SOP é um transtorno relativamente comum, que afeta 4 a 6% das mulheres em idade fértil. Essas pacientes apresentam alterações nos hormônios sexuais que levam a dificuldades de ovulação, podendo ser uma causa de infertilidade. Os sinais e sintomas mais comuns são hirsutismo, obesidade, virilização e alterações menstruais. Essas pacientes também podem apresentar resistência à insulina e têm risco aumentado para o desenvolvimento de diabetes tipo 2.

Embora haja relatos de aumento da incidência de sintomas depressivos e ansiosos nessas pacientes, não há ensaios clínicos significativos que testem eficácia e tolerabilidade de antidepressivos especificamente nessa condição. A escolha dos psicofármacos deve estar pautada pelo perfil de efeitos colaterais, evitando-se medicamentos que tendam a causar aumento de peso e alterações metabólicas. O AVP pode estar associado a maiores taxas de alterações menstruais, hiperandrogenismo e piora de parâmetros metabólicos em mulheres predispostas, devendo ser evitado nessa condição.



## TENSÃO PRÉ-MENSTRUAL/TRANSTORNO DISFÓRICO PRÉ-MENSTRUAL

A síndrome da tensão pré-menstrual consiste na recorrência cíclica, na fase lútea tardia do ciclo menstrual, com duração mínima de 5 dias, de uma combinação de modificações físicas, psicológicas e/ou de comportamento que causam repercussão psicossocial. Nas mulheres em idade fértil, a prevalência de pelo menos um sintoma pré-menstrual é de 30 a 80%; da síndrome de tensão pré-menstrual, de 13 a 30%; e do transtorno disfórico pré-menstrual, de 3 a 8%. Em pacientes bipolares, pode haver coocorrência dessa síndrome em 66%, enquanto naquelas com a síndrome pode haver até 16% de comorbidade bipolar. Já o TAG pode estar presente em 25% das pacientes. Dieta balanceada, manejo de estresse e prática de exercícios físicos aeróbios regulares são indicados no tratamento dessa condição.

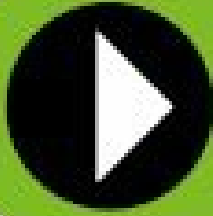
Há diferentes tratamentos farmacológicos para a tensão pré-menstrual. No caso de uso de diuréticos, sugere-se a espironolactona, sobretudo para cefaleia e edema. No caso de uso de ACOs, o ACO trifásico mostrou-se superior ao monofásico quanto a dor nas mamas, tensão e edema, mas não quanto a humor ou irritabilidade. Uma alternativa é o uso de danazol (agonista parcial de androgênio), em torno de 200 mg/dia, que induz a ovulação e demonstra alívio sobretudo quanto a queixas de letargia e dor mamária e, menos frequentemente, quanto a sintomas do humor; no entanto, os efeitos adversos, como o hirsutismo, podem limitar seu uso. O ácido mefenâmico e o naproxeno podem ser utilizados para alívio de dores.

Há três ISRSs aprovados (em uso contínuo ou intermitente) pela FDA para o tratamento do transtorno disfórico pré-menstrual: fluoxetina (10-20 mg/dia), sertralina (50-150 mg/dia) e paroxetina (10-30 mg/dia). Eles são efetivos na redução dos sintomas físicos e emocionais. A melhora ocorre tanto com o uso contínuo quanto com o intermitente, restrito à fase lútea (da ovulação ao primeiro dia da menstruação); porém, o uso contínuo mostrou-se mais efetivo, especialmente nos sintomas emocionais. Quando há efeitos colaterais sexuais, eles costumam persistir durante o tratamento, mas, na prescrição intermitente, desaparecem na fase “sem medicação”. Outros antidepressivos, como clomipramina (25-75 mg/dia), venlafaxina (75 mg/dia), citalopram (20-40 mg/dia) e escitalopram (10-20 mg/dia), também podem ser prescritos. A fluoxetina de longa ação mostrou efetividade na prescrição de 90 mg/dia, no décimo quarto e no



sétimo dias antes da menstruação. Uma dose única no sétimo dia não foi eficaz. Em geral, as dosagens são semelhantes ou menores que no tratamento da depressão, sendo que as menores não são tão efetivas nos sintomas somáticos.

Menos eficaz que os ISRSs, o alprazolam (0,25 mg 1 a 2 vezes ao dia), administrado na fase lútea, mostrou-se útil em casos leves. A bromocriptina (2,5 mg 2 vezes ao dia) auxilia no manejo da dor mamária e no abatimento.



## TRANSPLANTES

Transplante é o procedimento cirúrgico que consiste na troca de um órgão em falência (coração, rim, fígado, pulmão, medula e outros) por outro, funcional. O doador desse órgão pode ser um cadáver, um doador vivo ou até o próprio paciente, em algumas circunstâncias. A existência de transtornos mentais no pré-transplante, como o risco de desenvolvê-los ou de ter recidivas de transtornos preexistentes no pós-transplante, pode levantar questões quanto à elegibilidade do paciente para o procedimento. Além disso, transtornos mentais podem interferir na adesão do paciente às recomendações e aos cuidados que precisam ser adotados para o sucesso da intervenção. Entretanto, há relatos de transplantes bem-sucedidos em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, TDM, transtornos da personalidade, TUS e retardo mental moderado. Depressão e ansiedade são os sintomas psiquiátricos mais comuns entre transplantados. Entre transplantados renais, chama atenção a alta prevalência de comportamento suicida. Episódios depressivos também são associados ao uso de tacrolimus, corticoides, ciclosporina e com comorbidades como o hiperparatireoidismo.

No pré-transplante renal, deve-se considerar que o volume de distribuição está aumentado e a excreção das substâncias está reduzida (especialmente importante quando se prescreve gabapentina e lítio). Na insuficiência hepática, a síntese de proteínas está muito reduzida, levando a menor ligação dos fármacos a proteínas, maior volume de distribuição quando há ascite e maior disponibilidade da substância quando há *shunts* presentes. Na ICC crônica, haverá menor volume de distribuição, devido à vasoconstrição mediada pelo SNS.

Para a maioria dos transplantados, o órgão recebido começa a funcionar normalmente logo após o procedimento. Para pacientes com função hepática e/ou renal estável 1 mês após o transplante, os psicofármacos podem ser prescritos de modo habitual. Entretanto, alguns órgãos transplantados não assumem sua função normal tão prontamente. Nesses casos, aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos devem ser considerados antes de prescrever um psicofármaco.

É preciso considerar, também, alterações farmacodinâmicas e farmacocinéticas entre doadores vivos de órgãos. Por exemplo, doadores de rim perdem cerca de 70% do

*clearance* imediatamente após o procedimento, recuperando parte da função renal ao longo do tempo.

### ► ANTIPSICÓTICOS

São comumente utilizados para manejo de agitação e *delirium*, assim como no tratamento de transtornos psiquiátricos prévios. Pacientes transplantados frequentemente têm outros fatores de risco para arritmias, devendo esse fato ser levado em consideração no momento de prescrever um AP. Entre os APPGs, o haloperidol é o fármaco de primeira escolha. Os APSGs não foram suficientemente estudados, mas são utilizados no controle de agitação, mania e *delirium* nesses pacientes.

### ► ANTIDEPRESSIVOS

Pacientes com sintomas ansiosos e/ou depressivos no pós-transplante costumam responder bem a tratamento farmacológico. Os ISRSs são a primeira escolha, em função da relativa segurança e tolerabilidade. Em geral, citalopram e escitalopram oferecem a melhor tolerabilidade com as menores interações medicamentosas. A sertralina tem o segundo menor grau de interações medicamentosas. A paroxetina pode ser benéfica em pacientes desnutridos, porém seus efeitos anticolinérgicos podem comprometer a tolerabilidade. A fluoxetina tem os inconvenientes da longa meia-vida e do maior potencial para interações medicamentosas, características que devem ser consideradas no momento de sua prescrição.

O perfil de efeitos colaterais dos ADTs (efeito pró-arrítmico, hipotensão ortostática, ganho de peso) compromete seu uso em pacientes transplantados. Aminas secundárias, como a nortriptilina e a desipramina, são preferíveis. A mirtazapina pode ser útil em tratar prurido persistente relacionado a uremia ou colestase e tem baixa probabilidade de interações medicamentosas. O ganho de peso também pode ser benéfico em algumas situações. Entretanto, esse fármaco pode causar agranulocitose e neutropenia, devendo ser prescrito com cautela em pacientes que usam substâncias que causam discrasia sanguínea (imunossupressores, interferon). A bupropiona pode ser benéfica naqueles pacientes em que predomina a fadiga. Entretanto, deve ser usada com cautela em pacientes hipertensos e naqueles com risco de convulsão. Entre os tricíclicos, as aminas secundárias (nortriptilina, desipramina) são preferíveis às terciárias, em função do melhor perfil de efeitos adversos. A trazodona pode ser útil em função de seus efeitos sedativos, mas pode ser prejudicial aos pacientes com lentificação psicomotora.

### ► ESTABILIZADORES DO HUMOR

Em pacientes pré-transplante e nos recém-transplantados com desequilíbrio

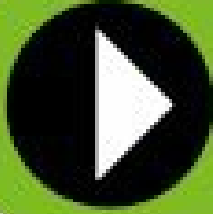
hidreletrolítico, o uso do lítio é limitado. Pacientes com hipoalbuminemia, hipertrigliceridemia ou que estejam em hemodiálise estão particularmente suscetíveis aos efeitos colaterais do AVP. A carbamazepina pode causar leucopenia e, raramente, discrasias sanguíneas graves, como anemia aplásica e agranulocitose. Esses efeitos colaterais são importantes sobretudo em pacientes que usam imunossupressores. Naqueles com falência renal e cirrose, os níveis de carbamazepina necessitam de monitoramento estreito. A carbamazepina participa de inúmeras interações medicamentosas, diminuindo, por exemplo, o nível sérico do tacrolimus e da ciclosporina. A oxcarbazepina não está associada a discrasias sanguíneas, mas pode reduzir o nível sérico de imunossupressores. A gabapentina é uma opção no tratamento da ansiedade, da dor neuropática, das pernas inquietas e do prurido urêmico. Sua dosagem deve ser diminuída em pacientes com função renal comprometida. O topiramato não é uma boa opção nesses casos, em função de seu potencial de causar problemas cognitivos.

### ► BENZODIAZEPÍNICOS

Os BZDs podem ser efetivos em melhorar a ansiedade, mas podem piorar a sedação, intensificar o comprometimento cognitivo e favorecer ocorrência de *delirium* e encefalopatia em pacientes terminais. Ao prescrever BZDs, deve-se escolher aqueles de metabolização hepática mais simples, como o lorazepam. O tempo de tratamento deve ser criteriosamente limitado.

### ► OUTROS MEDICAMENTOS

Metilfenidato e modafinila podem ser utilizados para reduzir fadiga e apatia.

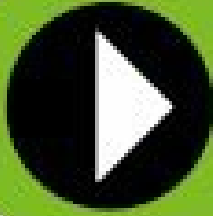


## TROMBOCITOPENIA

A trombocitopenia é definida como uma contagem de plaquetas inferior a 145.000 por  $\text{mm}^3$  de sangue. Petéquias na pele e em mucosas, assim como equimoses, são com frequência as manifestações iniciais.

Em pacientes que previamente apresentavam quadro de trombocitopenia, deve-se evitar o uso de carbamazepina, que poderá agravar essa situação, assim como o AVP, que poderá acarretar a piora de um quadro subjacente, sobretudo quando altas doses são utilizadas, devendo-se optar por outros estabilizadores do humor. Uso de AVP (em especial com doses acima de 1.000 mg/dia), idade superior a 65 anos, tempo de exposição e sexo feminino são fatores de risco para trombocitopenia. A diminuição da dose pode ser suficiente para o reestabelecimento aos valores normais do número de plaquetas.

Às vezes, é preciso dosar plaquetas seguidamente, sobretudo quando em uso de outros fármacos que podem provocar tal efeito adverso ou em caso de necessidade de realização de procedimentos capazes de gerar sangramento.



# TUBERCULOSE

A tuberculose é uma doença bacteriana causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. A infecção pelo HIV é um dos principais fatores relacionados ao ressurgimento da tuberculose, a partir dos anos de 1980. O acometimento do SNC ocorre mais frequentemente em pacientes imunocomprometidos e pode resultar em convulsões, *delirium*, alucinações e labilidade emocional. Dados sobre a psicofarmacologia na tuberculose são escassos. As principais recomendações referem-se às interações dos psicofármacos com os tuberculostáticos rifampicina e isoniazida.

## ► ANTIPSICÓTICOS

Os APs devem ser usados com cuidado, devido ao maior risco de ECEs e à diminuição do limiar convulsivo. A rifampicina reduz os níveis séricos de risperidona. O uso de isoniazida contraindica o uso de tioridazina e pimozida. A rifampicina diminui o nível sérico da clozapina, enquanto a isoniazida o aumenta.

## ► ANTIDEPRESSIVOS

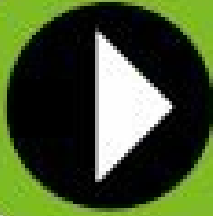
Como a isoniazida é um inibidor da MAO A, o uso combinado com ISRSs e IRSNs aumenta o risco de síndrome serotoninérgica. Em combinação com tricíclicos ou tiramina, pode desencadear crise hipertensiva. O nível sérico de diversos antidepressivos pode ser alterado pelo uso de tuberculostáticos.

## ► ESTABILIZADORES DO HUMOR

A isoniazida eleva o nível sérico da carbamazepina e do AVP, aumentando o risco de toxicidade.

## ► BENZODIAZEPÍNICOS

Os BZDs também têm seus níveis alterados pelos tuberculostáticos.



## TUMOR DE HIPÓFISE

Ver também *Hiperprolactinemia* na seção “Efeitos colaterais e seu manejo”.

Tumores de hipófise costumam se manifestar por sinais neurológicos e alterações hormonais, em geral com hipogonadismo. São particularmente importantes por serem um dos principais diagnósticos diferenciais de hiperprolactinemia. Os adenomas são tumores benignos da hipófise anterior, sendo os tumores de hipófise mais comuns, com incidência aproximada de 77/100.000 habitantes. Cerca de 40% dos adenomas são prolactinomas, tumores cuja manifestação endócrina principal é a hiperprolactinemia. Os tumores malignos de hipófise são raros. Quando há presença, atual ou passada, de um prolactinoma ou de qualquer outro tumor de hipófise, deve-se dar preferência ao uso de fármacos que interfiram o mínimo possível nos mecanismos de secreção da prolactina.

### ► ANTIPSICÓTICOS

O antagonismo  $D_2$  na via tuberoinfundibular é o principal mecanismo pelo qual APs interferem na secreção de prolactina. Existe uma associação bem fundamentada entre uso de APs em geral e ocorrência de hiperprolactinemia, especialmente com risperidona e haloperidol. Além disso, surgem evidências que relacionam o uso de certos APs com a ocorrência de tumores hipofisários. Em uma revisão de casos reportados à FDA, a risperidona foi o AP mais relacionado à ocorrência de tumor de hipófise, seguida pelo haloperidol, a ziprasidona e a olanzapina. O uso de clozapina e quetiapina não se relacionou positivamente com esse desfecho. Não houve relatos com o uso de aripiprazol.

Assim, em caso de presença ou história de tumor de hipófise, é prudente evitar o uso de risperidona, paliperidona, ziprasidona, olanzapina, haloperidol e outros APPGs. Os fármacos mais seguros nessa situação são a clozapina e a quetiapina.<sup>52</sup>

### ► ANTIDEPRESSIVOS

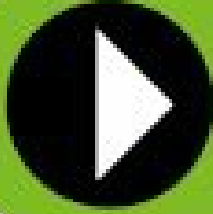
Os ADTs clomipramina e desipramina estão associados a aumento nos níveis de prolactina. Os ISRSs causam leve aumento dos níveis de prolactina, porém sem

consequências clínicas. Apesar dessas considerações, o uso de antidepressivos não é contraindicado nos tumores hipofisários.

### ► OUTROS MEDICAMENTOS

Não há, até o momento, recomendações específicas para outros psicofármacos.





## TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Ver também *Tumor de Hipófise*.

Os tumores que acometem o SNC correspondem a um grupo heterogêneo de neoplasias. Estima-se uma incidência de 7 a 19 casos/100.000 habitantes nos EUA. De modo geral, os achados clínicos clássicos são cefaleia, convulsões, déficits neurológicos focais e alterações cognitivas. Manifestações psiquiátricas podem ocorrer, como depressão, ansiedade, mania, psicose, mudanças na personalidade ou anorexia. Muitas vezes, o sintoma psiquiátrico é o primeiro a surgir. Entre os tumores primários do SNC, os mais comuns são os astrocitomas. Metástases de outros tumores também podem comprometer o SNC. Estima-se que 20 a 30% dos pacientes com câncer terão metástases cerebrais. Os sítios primários mais comuns desse tipo de metástase são pulmão (40%) e mama (20%). De forma geral, o quadro clínico de pacientes com tumores no SNC inclui diminuição do nível de consciência e da atenção, assim como maior propensão a crises convulsivas. Essas características devem ser consideradas no momento da prescrição de um psicofármaco.

### ► ANTIPSICÓTICOS

Deve-se dar preferência aos APs de alta potência, como o haloperidol. Os de baixa potência, como a clorpromazina, trazem maiores riscos de hipotensão e diminuição do limiar convulsivo. A literatura é escassa em relação aos APAs. A clozapina deve ser evitada por diminuir o limiar convulsivo. Um relato de caso sugere a utilidade da olanzapina em quadro de náusea intratável em paciente com metástase cerebral em fase terminal. Evidências iniciais sugerem que o uso de qualquer AP aumenta o risco de queda em pacientes oncológicos hospitalizados. Portanto, esses fármacos devem ser utilizados com cautela.

### ► ANTIDEPRESSIVOS

Os ADTs podem ser usados para tratar sintomas depressivos, porém, seus efeitos anticolinérgicos podem ser prejudiciais. Deve-se dar preferência ao ADT de menor ação anticolinérgica, a nortriptilina. Os ISRSs têm menos efeitos adversos e podem ser úteis em pacientes debilitados, embora possam agravar a anorexia. Os IMAOs devem

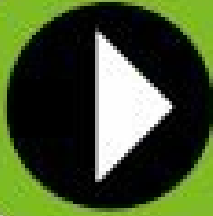
ser evitados em pacientes clinicamente instáveis, devido ao risco de crise hipertensiva. A bupropiona deve ser evitada devido ao seu potencial para diminuição do limiar convulsivo. A ECT deve ser evitada em pacientes com massas intracranianas devido ao aumento da pressão intracraniana e ao risco de herniação.

### ► ESTABILIZADORES DO HUMOR

O lítio deve ser usado com cautela, devido ao risco de neurotoxicidade. A carbamazepina pode agravar problemas na crase sanguínea e causar agranulocitose, principalmente em pacientes que se submeteram ou se submeterão a rádio ou quimioterapia. O AVP pode levar a neutropenia e plaquetopenia quando associado à quimioterapia com cisplatina. Alguns ensaios experimentais estão relatando um possível efeito benéfico do AVP em pacientes com glioblastoma multiforme. Quanto à profilaxia de crises convulsivas, embora seja prática comum, existem estudos demonstrando que é pouco provável que o paciente se beneficie do uso de um anticonvulsivante se nunca teve crises.

### ► BENZODIAZEPÍNICOS

Os BZDs podem piorar sintomas cognitivos e sonolência, além de aumentar o risco para *delirium*. Assim, devem ser evitados de modo geral. Se necessário, deve-se dar preferência aos BZDs de curta ação.



## ÚLCERA PÉPTICA

Caracteriza-se pela ulceração da mucosa gástrica ou duodenal (a maior parte), podendo invadir a camada muscular. Ocorre quando os fatores normais de defesa da mucosa estão prejudicados ou quando há agressão exagerada de fatores nocivos. O tabagismo e o abuso crônico de álcool (2 doses/dia para mulheres e 3 doses/dia para homens), independentemente, estão associados ao desenvolvimento, à severidade e à recorrência de úlcera péptica.<sup>53</sup> As principais causas, por ordem, são: infecção crônica pelo *Helicobacter pylori* e uso de AINEs.

Exceto por TUS, o TAG parece ser a comorbidade psiquiátrica mais associada à úlcera péptica, seguida por TP, distímia e TB.<sup>53</sup> Os transtornos da personalidade também parecem estar associados com a presença de úlcera péptica, sendo o transtorno da personalidade dependente o mais fortemente associado.

Em indivíduos com úlcera péptica, deve-se atentar para o uso de medicamentos que causam irritação gástrica e lembrar que alguns psicofármacos podem causar náuseas e vômitos, trazendo desconforto importante para esses pacientes e agravando seus sintomas.

O lítio é um sal irritante da mucosa gástrica e pode causar náuseas, vômitos, anorexia e diarreia. Em pacientes com úlcera péptica, deve-se prescrevê-lo para uso pós-prandial e, preferencialmente, fracionar a dose. No caso de uso do AVP, pode-se optar pela troca por valproato/divalproato. Em casos mais graves, sugere-se trocar o estabilizador do humor.

Os ADTs, que em ECRs da década de 1980 mostraram-se úteis na prevenção e no tratamento da úlcera duodenal, podem ser usados, sendo que alguns pacientes se beneficiam dos efeitos de bloqueio H<sub>2</sub> (p. ex., doxepina). Os ISRSs causam irritação da mucosa gástrica, que pode agravar a condição. A paroxetina, entretanto, apresenta algum bloqueio histaminérgico. Os IMAOs, a moclobemida, a venlafaxina e a mirtazapina podem, eventualmente, ocasionar vômitos. Quando possível, deve-se optar pelo uso dos antidepressivos após as refeições. Nos casos de úlcera péptica e sangramento, especula-se que os ISRSs possam aumentar o risco de complicações devido ao seu efeito antiplaquetário.

Os APs podem ser usados e contribuir para o alívio dos sintomas gastrintestinais por suas propriedades de bloqueio  $H_2$  (especialmente as fenotiazinas); contudo, em idosos internados por úlcera péptica perfurada, o uso desses medicamentos pode estar associado a aumento de mortalidade.<sup>54</sup>

Os BZDs também podem ser usados nesses pacientes, quando a úlcera ocorre no contexto de comorbidade com sintomas ou transtornos de ansiedade, embora não existam evidências da melhora da úlcera com seu uso. Pode haver aumento de seus níveis séricos com o uso concomitante de omeprazol e claritromicina (utilizada no tratamento para *H. pylori*).

Os antiácidos utilizados por muitos pacientes com úlcera péptica tendem a diminuir a absorção da maioria dos psicofármacos. Recomenda-se orientá-los a espaçar as tomadas 2 a 3 horas da ingestão de antiácidos.

## REFERÊNCIAS

1. Shin JY, Choi NK, Jung Sy, Lee J, Kwon JS, Park BJ. Risk of ischemic stroke with use of risperidone, quetiapine and olanzapine in elderly patients: a population-based, case-crossover study. *J Psychopharmacol*. 2013;27(7):638-44. PMID [23535349]
2. Jorge RE, Robinson RG, Arndt S, Starkstein S. Mortality and poststroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants. *Am J Psychiatry*. 2003;160(10):1823-9. PMID [14514497]
3. Amanatkar HR, Chibnall JT, Seo BW, Manepalli JN, Grossberg GT. Impact of exogenous testosterone on mood: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Ann Clin Psychiatry*. 2014;26(1):19-32. PMID [24501728]
4. Glassmann AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry*. 2001;158(11):1774-82. PMID [11691681]
5. Salle P, Rey JL, Bernasconi P, Quiret JC, Lombaert M. Torsades de pointe: apropos of 60 cases. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 1985;34:381-8. PMID [4026164]
6. Girardin FR, Gex-Fabry M, Berney P, Shah D, Gaspoz JM, Dayer P. Drug-induced long QT in adult psychiatric inpatients: the 5-year cross-sectional ECG screening outcome in psychiatry study. *Am J Psychiatry*. 2013;170(12):1468-76. PMID [24306340]
7. Zivin K, Pfeiffer P, Bohnert ASB, Ganoczy D, Blow FC, Nallamothu BK, et al. Safety of high dosage citalopram. *Am J Psychiatry*. 2014;171(1):20-2. PMID [24399424]
8. Kolbe J, Fergusson W, Vamos M, Garrett J. Case-control study of severe life threatening asthma (SLTA) in adults: psychological factors. *Thorax*. 2002;57(4):317-22. PMID [11923549]
9. Kalay AE, Demir B, Haberal A, Kalay M, Kandemir O. Efficacy of citalopram on climacteric symptoms. *Menopause*. 2007;14(2):223-9. PMID [17224858]
10. Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, Sternfeld B, Cohen LS, Joffe H, et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(3):267-74. PMID [21245182]
11. Cheng RJ, Dupont C, Archer DF, Bao W, Racketa J, Constantine G, et al. Effect of desvenlafaxine on mood and climacteric symptoms in menopausal women with moderate to severe vasomotor symptoms. *Climacteric*. 2013;16(1):17-27. PMID [22646219]
12. Rege S, Lafferty T. Life-threatening constipation associated with clozapine.

Australas Psychiatry. 2008;16(3):216-9. PMID [18568631]

13. Warnock JK, Morris DW. Adverse cutaneous reactions to antidepressants. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(5):329-39. PMID [12069639]

14. Warnock JK, Morris DW. Adverse cutaneous reactions to mood stabilizers. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(1):21-30. PMID [12477370]

15. Tredget J, Kirov A, Kirov G. Effects of chronic lithium treatment on renal function. *J Affect Disord.* 2010;126(3):436-40. PMID [20483164]

16. Bhuvaneshwar CG, Baldessarini RJ, Harsh VL, Alpert JE. Adverse endocrine and metabolic effects of psychotropic drugs: selective clinical review. *CNS Drugs.* 2009;23(12):1003-21. PMID [19958039]

17. Rotella F, Mannucci E. Depression as a risk factor for diabetes: a meta-analysis of longitudinal studies. *J Clin Psychiatry.* 2013;74(1):31-7. PMID [23419223]

18. Bhattacharjee S, Bhattacharya R, Kelley GA, Sambamoorthi U. Antidepressant use and new-onset diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013;29(4):273-84. PMID [23390036]

19. Deli G, Bosnyak E, Pusch G, Komoly S, Feher G. Diabetic neuropathies: diagnosis and management. *Neuroendocrinology.* 2013;98(4):267-80. PMID [24458095]

20. Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RI, Woodward M, Ismail K. First v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2008;192(6):406-11. PMID [18515889]

21. Fusco F, Razzoli E, Imbimbo C, Rossi A, Verze P, Mirone V. A new era in the treatment of erectile dysfunction: chronic phosphodiesterase type 5 inhibition. *BJU Int.* 2010;105(12):1634-9. PMID [20553468]

22. Dording CM, Mischoulon D, Shyu I, Alpert JE, Papakostas GI. SAME and sexual functioning. *Eur Psychiatry.* 2012;27(6):451-4. PMID [21398094]

23. Mikocka-Walus AA, Turnbull DA, Moulding NT, Wilson IG, Andrews JM, Holtmann GJ. Antidepressants and inflammatory bowel disease: a systematic review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2006;2:24. PMID [16984660]

24. Putman-Casdorph H, McCrone S. Chronic obstructive pulmonary disease, anxiety, and depression: state of the science. *Heart Lung.* 2009;38(1):34-47. PMID [19150529]

25. Price A, Rayner L, Okon-Rocha E, Evans A, Valsraj K, Higginson IJ, et al. Antidepressants for the treatment of depression in neurological disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(8):914-23. PMID [21558287]

26. Arnold LM. The pathophysiology, diagnosis and treatment of fibromyalgia.

Psychiatr Clin N Am. 2010;(33):375-408. PMID [20385343]

27. Hauser W, Petzke F, Sommer C. Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome. *J Pain*. 2010;11(6):505-21. PMID [21078630]

28. Richa S, Yazbek JC. Ocular adverse effects of common psychotropic agents. *CNS Drugs*. 2010;24(6):501-26. PMID [20443647]

29. Kraus MR, Schäfer A, Schöttker K, Keicher C, Weissbrich B, Hofbauer I, et al. Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut*. 2008;57(4):531-6. PMID [18079286]

30. Hou XJ, Xu JH, Wang J, Yu YY. Can antidepressants prevent pegylated interferon- $\alpha$ /ribavirin-associated depression in patients with chronic hepatitis C: meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials? *PLoS One*. 2013;8(10):e76799. PMID [24204676]

31. Ehret M, Sobieraj DM. Prevention of interferon-alpha-associated depression with antidepressant medications in patients with hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2014;68(2):255-61. PMID [24372654]

32. Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC, McEvoy JP, Davis SM, Stroup TS, et al. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr Res*. 2006;86(1-3):15-22. PMID [16884895]

33. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA*. 2002;288(3):351-7. PMID [12117400]

34. van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, Tijssen JG, Ormel J, van Veldhuisen DJ, et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2004;66(6):814-22. PMID [15564334]

35. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9):CD008012. PMID [21901717]

36. van Melle JP, de Jonge P, Honig A, Schene AH, Kuyper AM, Crijns HJ, et al. MIND-IT Investigators. Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction. *Br J Psychiatry*. 2007;190:460-6. PMID [17541103]

37. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina.

JAMA. 2002;288(6):701-9. PMID [12169073]

38. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, Mehta RH, Clary GL, Cuffe MS, et al. Antidepressant use, depression, and survival in patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2008;168(20):2232-7. PMID [19001200]

39. Woltz PC, Chapa DW, Friedmann E, Son H, Akintade B, Thomas SA. Effects of interventions on depression in heart failure: a systematic review. *Heart & Lung*. 2012;41(5):469-83. PMID [22938627]

40. Huffman JC, Mastromauro CA, Beach SR, Celano CM, DuBois CM, Healy BC, et al. Collaborative care for depression and anxiety disorders in patients with recent cardiac events: the management of sadness and anxiety in cardiology (MOSAIC) randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174(6):927-35. PMID [24733277]

41. Barron AJ, Zaman N, Cole GD, Wensel R, Okonko DO, Francis DP. Systematic review of genuine versus spurious side-effects of beta-blockers in heart failure using placebo control: recommendations for patient information. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):3572-9. PMID [23796325]

42. Baghdady NT, Banik S, Swartz SA, McIntyre RS. Psychotropic drugs and renal failure: translating the evidence for clinical practice. *Adv Ther*. 2009;26(4):404-24. PMID [19444657]

43. Bruns A, Meyer O. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine*. 2006;73(6):639-45. PMID [17064944]

44. Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, Nutt DJ, Jones RD, Berard RM, et al. Consensus statement on depression, anxiety, and oncology. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(8):64-7. PMID [12108825]

45. Backonja MM. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology*. 2002;59(5 Suppl 2):S14-7 PMID [12221151]

46. McElroy SL. Obesity in patients with severe mental illness: overview and management. *J Clin Psychiatry*. 2009;70 Suppl 3:12-2. PMID [19570497]

47. Holt RI. Obesity – an epidemic of the twenty-first century: an update for psychiatrists. *J Psychopharmacol*. 2005;19(6 Suppl):6-15. PMID [16280333]

48. Bray GA, Ryan DH. Update on obesity pharmacotherapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1311(1):1-13. PMID [24641701]

49. Gupta MA, Gupta AK. Psychiatric and psychological comorbidity in patients with dermatologic disorders: epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(12):833-42. PMID [14640776]

50. Starkman MN. Neuropsychiatric findings in Cushing syndrome and exogenous



glucocorticoid administration. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42(3):477-88. PMID [24011881]

51. Nothdurfter C, Schmotz C, Sarubin N, Baghai TC, Laenger A, Lieb M, et al. Effects of escitalopram/quetiapine combination therapy versus escitalopram monotherapy on hypothalamic-pituitary-suprarrenal-axis activity in relation to antidepressant effectiveness. *J Psychiatr Res*. 2014;52:15-20. PMID [24513501]

52. Ali S, Miller KK, Freudenreich O. Management of psychosis associated with a prolactinoma: case report and review of the literature. *Psychosomatics*. 2010;51(5):370-6. PMID [0833935]

53. Goodwin RD, Keyes KM, Stein MB, Talley NJ. Peptic ulcer and mental disorders among adults in the community: the role of nicotine and alcohol use disorders. *Psychosom Med*. 2009;71(4):463-8. PMID [19443694]

54. Christiansen C, Christensen S, Riis A, Thomsen RW, Johnsen SP, Tonnesen E, et al. Antipsychotic drugs and short-term mortality after peptic ulcer perforation: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(7):895-902. PMID [18637098]

# Conheça também

---

**LIEBERMAN & TASMAN** ► Manual de Medicamentos Psiquiátricos

**MARANGELL, SILVER, MARTINEZ & YUDOFKY** ► Psicofarmacologia

**SADOCK, SADOCK & SUSSMAN** ► Manual de Farmacologia Psiquiátrica de Kaplan & Sadock - 6ª Edição

**SCHATZBERG, COLE & DEBATTISTA** ► Manual de Psicofarmacologia Clínica - 6ª Edição

---



O **Grupo A** reúne as melhores soluções em Educação para estudantes, profissionais, professores, instituições de ensino e empresas. Além dos selos **Artmed**, **Bookman**, **Penso**, **Artes Médicas** e **McGraw-Hill**, representamos com exclusividade a **Blackboard** no Brasil, líder mundial no setor de soluções tecnológicas para a Educação.

Também fazem parte do Grupo A iniciativas como a **Revista Pátio**, os portais médicos **MedicinaNET** e **HarrisonBrasil**, os programas de educação continuada do **Secad** e a empresa de produção de conteúdos digitais para o ensino **GSI Online**.

0800 703 3444

[sac@grupoa.com.br](mailto:sac@grupoa.com.br)

**Av. Jerônimo de Ornelas, 670**

**Santana**

**CEP: 90040-340 ► Porto Alegre / RS**

